

XP-002271457

P.D. 00-00-00

P. 1-4

4

c:\epodata\sca\eplog\sa495612.lo

1/6 - (C) FILE CAPLUS

STN CA Caesar accession number : 1790

AN - 2003:796661 CAPLUS

DN - 139:292498

TI - Preparation of N-phenyl-N-(4-piperidinyl)amide derivatives as peripheral analgesics

IN - Takahashi, Toshihiro; Kobayashi, Kunio; Yoshida, Shinichi; Ito, Tsuyoshi; Mochiduki, Nobutaka; Yamakawa, Tomio; Shika, Kenji;

Kawasaki, Toru; Hirate, Kenji

PA - Nippon Chemiphar Co., Ltd., Japan

SO - PCT Int. Appl., 77 pp.

CODEN: PIXXD2

DT - Patent

LA - Japanese

FAN.CNT 1

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
------------	------	------	-----------------	------

PN - WO03082819	A1	20031009	WO 2003-JP3948	
-----------------	----	----------	----------------	--

030328

W: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ,

, CH,

CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,

, GD,

GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP,

, KZ,

LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,

, MZ,

NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,

, SL,

TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,

, ZM,

ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

RW: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW,

, BE,

BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,

, IT,

LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR, BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM,

GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

PRAI- JP 2002-98443 A 20020401

OS - MARPAT 139:292498

IT - 608536-05-6P 608536-06-7P 608536-07-8P  
608536-08-9P

RL: PAC (Pharmacological activity); SPN (Synthetic  
preparation); THU

(Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP  
(Preparation); USES

(Uses)

(prepn. of

N-[.omega.-(4-acylamino-4-phenyl-1-piperidinyl)-  
.alpha.-phenylalkanoyl]amino acid derivs. as .mu.-opioid  
receptor

agonists and peripheral analgesics)

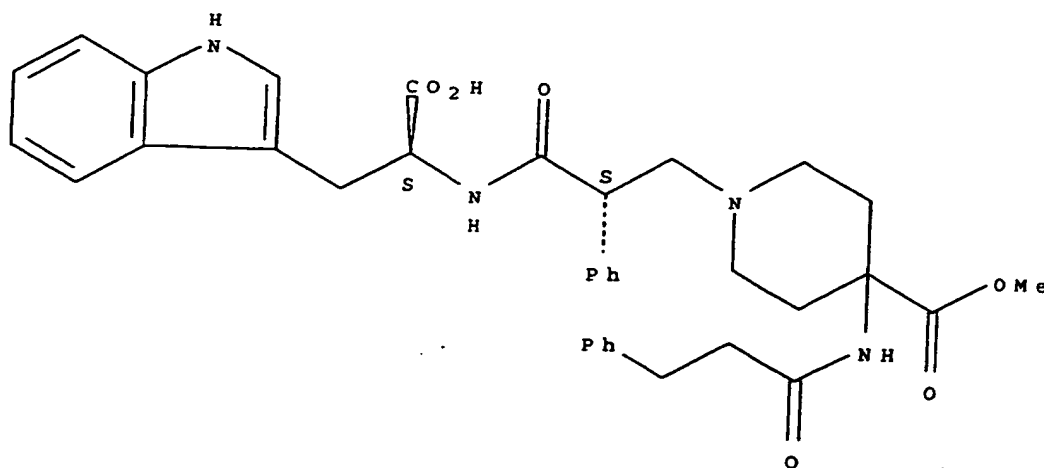
RN - 608536-05-6 CAPLUS

CN - L-Tryptophan, N-[(2S)-3-[4-(methoxycarbonyl)-4-[(1-oxo-3-  
phenylpropyl)amino]-1-piperidinyl]-1-oxo-2-phenylpropyl]-

(9CI) (CA

INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.

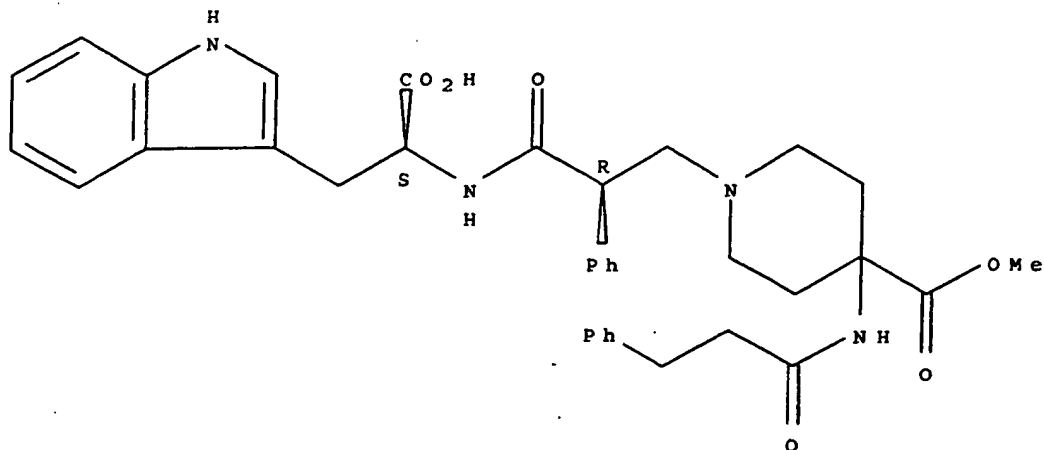


N 608536-06-7 CAPLUS

N L-Tryptophan, N-[(2R)-3-[4-(methoxycarbonyl)-4-[(1-oxo-3-  
phenylpropyl)amino]-1-piperidinyl]-1-oxo-2-phenylpropyl]- (9CI)  
(CA

INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.



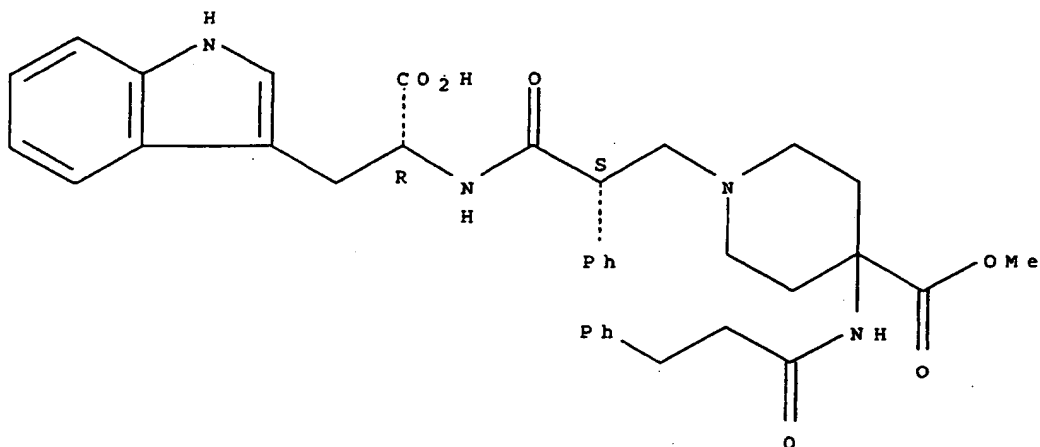
N 608536-07-8 CAPLUS

N D-Tryptophan, N-[(2S)-3-[4-(methoxycarbonyl)-4-[(1-oxo-3-phenylpropyl)amino]-1-piperidinyl]-1-oxo-2-phenylpropyl]- (9CI)

(CA

INDEX NAME)

bsolute stereochemistry.



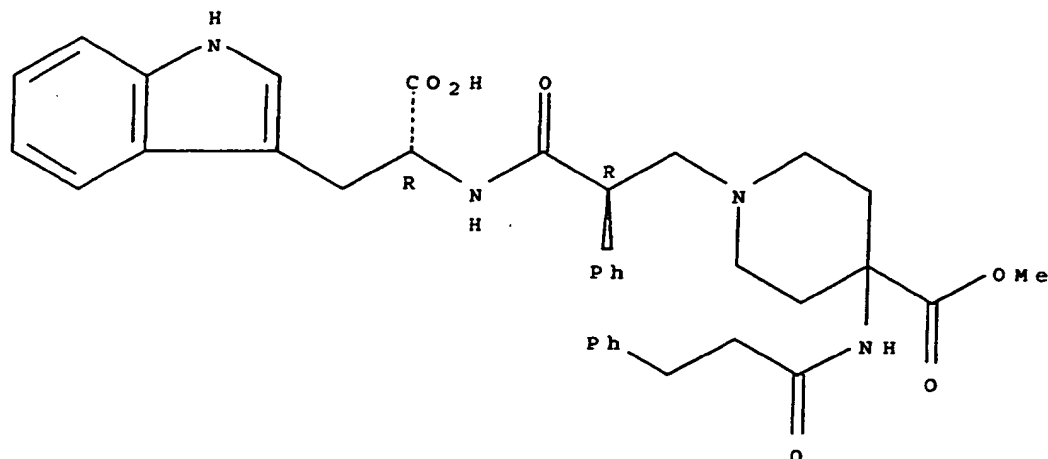
N 608536-08-9 CAPLUS

N D-Tryptophan, N-[(2R)-3-[4-(methoxycarbonyl)-4-[(1-oxo-3-phenylpropyl)amino]-1-piperidinyl]-1-oxo-2-phenylpropyl]- (9CI)

(CA

INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.



RE.CNT 14      THERE ARE 14 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR THIS RECORD  
ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE FORMAT

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003 年 10 月 9 日 (09.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/082819 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 211/58, 211/66, 401/12, 409/12, A61K 31/4468, 31/454, 31/4535, A61P 29/00

(HIRATE, Kenji) [JP/JP]; 〒344-0025 埼玉県 春日部市 増田新田 4 0 7-9 Saitama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/03948

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) 国際出願日: 2003 年 3 月 28 日 (28.03.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-098443 2002 年 4 月 1 日 (01.04.2002) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本ケミファ株式会社 (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-8678 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

規則4.17に規定する申立て:

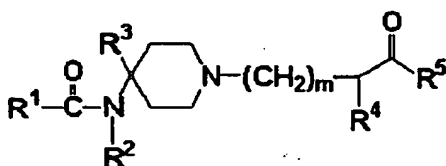
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高橋 俊弘 (TAKAHASHI, Toshihiro) [JP/JP]; 〒341-0003 埼玉県三郷市彦成4-1-6-505 Saitama (JP). 小林 邦夫 (KOBAYASHI, Kunio) [JP/JP]; 〒341-0018 埼玉県三郷市早稲田5-1-3-202 Saitama (JP). 吉田 慎一 (YOSHIDA, Shinichi) [JP/JP]; 〒273-0031 千葉県船橋市西船6-4-1 Chiba (JP). 遠藤 剛 (ENDO, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒174-0065 東京都板橋区若木3-23-6-A102 Tokyo (JP). 望月 信孝 (MOCHIDUKI, Nobutaka) [JP/JP]; 〒270-1166 千葉県我孫子市我孫子1-30-238 Chiba (JP). 山川 富雄 (YAMAKAWA, Tomio) [JP/JP]; 〒277-0884 千葉県柏市みどり台2-23-2 Chiba (JP). 四家 喜一 (SHIKA, Kiichi) [JP/JP]; 〒344-0041 埼玉県春日部市増宮413-1-3-506 Saitama (JP). 川崎 透 (KAWASAKI, Toru) [JP/JP]; 〒341-0003 埼玉県三郷市彦成4-1-13-404 Saitama (JP). 平手 謙二

— AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG) の指定のための出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て (規則4.17(ii))  
— US のみ のための発明者である旨の申立て (規則4.17(iv))

[続葉有]

(54) Title: N-PHENYL-N-(4-PIPERIDINYL)AMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: N-フェニル-N-(4-ピペリジニル) アミド誘導体



(I)

(57) Abstract: An N-phenyl-N-(4-piperidinyl)amide derivative represented by the following general formula (I): (I) (wherein R<sup>1</sup> represents C<sub>1-6</sub> alkyl, etc.; R<sup>2</sup> and R<sup>4</sup> each represents optionally substituted phenyl; R<sup>3</sup> represents hydrogen, C<sub>2-8</sub> alkoxycarbonyl, or methyl substituted by C<sub>1-6</sub> alkoxy; R<sup>5</sup> represents a residue of an amino acid such as glycine, alanine, leucine, or phenylalanine; and m is 1 or 2) or a salt of the derivative; and a peripheral analgesic containing the derivative or salt as an active ingredient.

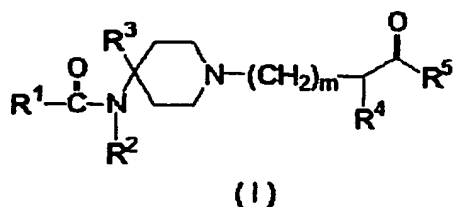
[続葉有]

添付公開書類：  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は次の一般式 (I)、



(式中、 $R^1$  は炭素数 1～6 のアルキル基等を表し、 $R^2$  及び  $R^4$  は置換基を有していても良いフェニル基を表し、

$R^3$  は水素原子、炭素数 2～8 のアルコキシカルボニル基、又は炭素数 1～6 のアルコキシ基で置換されたメチル基を表し、

$R^5$  はグリシン、アラニン、ロイシン、フェニルアラニン等のアミノ酸残基を表し、

そして、 $m$  は 1 又は 2 を表す。)

で表される N-フェニル-N-(4-ピペリジニル) アミド誘導体又はその塩並びにこれを有効成分として含有する末梢性の鎮痛剤に関する。

## 明 細 書

## N-フェニル-N-(4-ピペリジニル)アミド誘導体

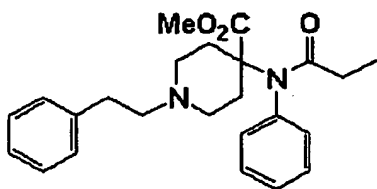
## 技術分野

本発明はN-フェニル-N-(4-ピペリジニル)アミド誘導体又はその塩、並びにこれを有効成分として含有する鎮痛剤に関する。

## 背景技術

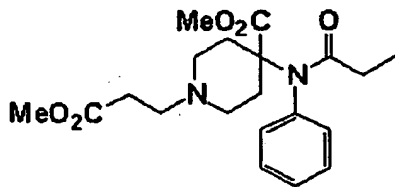
N-フェニル-N-(4-ピペリジニル)アミド誘導体は、特開昭51-115478号公報、特開昭53-149980号公報、特開平2-292279号公報、又は特開平2-300167号公報などに多くの化合物が報告されており、それらが鎮痛作用を有することが知られている。

たとえば、特開昭51-115478号公報には、次式(A)、



A

また特開平2-300167号公報には、次式(B)、



B

で表されるN-フェニル-N-(4-ピペリジニル)アミド誘導体が鎮痛活性を有する化合物として記載されている。

また、N-フェニル-N-(4-ピペリジニル)アミド誘導体の代表的化合物であるフェンタニルは鎮痛薬や麻酔補助薬として临床上使用されている。これらN-フェニル-N-(4-ピペリジニル)アミド誘導体の鎮痛作用は、オピオイド受容体の一つである $\mu$ -受容体に対するアゴニスト作用によるものと考えられている。

$\mu$ -受容体アゴニストとしては、フェンタニル等のN-フェニル-N-(4-ピペリジニル)アミド誘導体のほかにモルヒネがよく知られている。しかしながら、これらの薬物は依存性、徐脈、呼吸抑制、消化管運動抑制等の副作用があり、副作用を軽減した新たな鎮痛剤の提供が求められている。

一方、 $\mu$ -受容体を介する鎮痛作用は中枢性と考えられていたが、最近、末梢の知覚神経終末にも $\mu$ -受容体が存在し、これを介した鎮痛機構が存在することが報告されている(C. Stein, Anesth. Analg., 1993, 76, 182-191; C. Stein, The New England Journal of Medicine, 1995, 332, 1685-1690; A. Herz, Progress in Brain Res., 1996, 110, 95-104.)。

かかる薬物としてはロペラミドが知られているが(D. L. Dehaven-Hudkins ら, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1999, 289, 494-502)、ロペラミドは強い消化管運動抑制作用を併せ持っており、止しゃ薬として临床上使用されている。

後述する本発明化合物は、上述したフェンタニルやロペラミドとは明確な構造上の相違を有している。また本発明のN-フェニル-N-(4-ピペリジニル)アミド誘導体においてピペリジンの1位はアルキル基で置換されているが、このアルキル基の末端の炭素原子は更にフェニル基及びアミド結合を介してアミノ酸残基が結合している。一方、ピペリジンの1位のアルキル基に関し、上記式(A)記載の化合物では末端の炭素原子はフェニル基のみで置換されており、式(B)記載の化合物ではメトキシカルボニル基のみで置換されている。従って、本発明化合物はこれらの化合物とも構造上相違する。



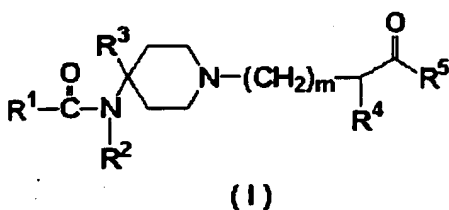
ところで、上記式 (A) や式 (B) 記載の化合物やフェンタニルの鎮痛作用は中枢性と考えられている。

これに対し、末梢の  $\mu$ -受容体を選択的に作用する薬物は、依存性、呼吸抑制等の中枢性の作用に基づく副作用がない鎮痛剤として期待される。

#### 発明の開示

本発明の目的は鎮痛作用を有する新規な N-フェニル-N-(4-ピペリジニル) アミド誘導体又はその塩を提供することにある。

即ち、本発明は、次の一般式 (I) で表される化合物、又はその塩に関する。



(式中、 $R^1$  は炭素数 1～6 のアルキル基、3～8 員環のシクロアルキル基、又は炭素数 1～6 のアルコキシ基で置換された炭素数 1～6 のアルキル基を表し、 $R^2$  は 1～3 個のハロゲン原子、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルコキシ基、又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～6 のアルキル基から選択された基若しくは原子で置換されていても良いフェニル基を表し、

$R^3$  は水素原子、炭素数 2～8 のアルコキシカルボニル基、又は炭素数 1～6 のアルコキシ基で置換されたメチル基を表し、

$R^4$  は 1～3 個のハロゲン原子、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～6 のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、又はアミノ基から選択された基若しくは原子で置換されていても良いフェニル基を表し、

$R^5$  は置換されていても良いアミノ酸残基を表し、

そして、mは1又は2を表す。)

また、本発明は上記一般式 (I) で表される化合物、又はその塩を有効成分として含有する鎮痛剤に関する。

発明を実施するための最良の形態

次に本発明を詳細に説明する。

上記一般式 (I) で、 $R^1$  はメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、若しくはペンチル基等の炭素数1～6のアルキル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、若しくはシクロヘキシル基等の3～8員環のシクロアルキル基、又はメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基、*i*-ブチルオキシ基、*t*-ブチルオキシ基、若しくはペンチルオキシ基等の炭素数1～6のアルコキシ基で置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、若しくはペンチル基等の炭素数1～6のアルキル基 (エトキシエチル基又はメトキシメチル基など) を表す。

$R^2$  は1～3個の置換基で置換されていても良いフェニル基を表す。

ここで、フェニル基の置換基としては、フッ素原子、臭素原子、若しくは塩素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、若しくはペンチル基等の炭素数1～6のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基、*i*-ブチルオキシ基、*t*-ブチルオキシ基、若しくはペンチルオキシ基等の炭素数1～6のアルコキシ基、又は1～3個のフッ素原子、臭素原子若しくは塩素原子等のハロゲン原子で置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、若しくはペンチル基等の炭素数1～6のアルキル基 (トリフルオロメチル基、クロロメチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、又は2-フルオロエチル基など) 等が挙げられる。

$R^3$  は水素原子、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、若しくはブ

ロピルオキシカルボニル基等の炭素数 2 ～ 8 のアルコキシカルボニル基、又はエトキシメチル基、若しくはメトキシメチル基等の炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基で置換されたメチル基を表す。

$R^4$  は 1 ～ 3 個の置換基で置換されていても良いフェニル基を表す。

ここでフェニル基の置換基として、フッ素原子、臭素原子、若しくは塩素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、若しくはペンチル基等の炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基、*i*-ブチルオキシ基、*t*-ブチルオキシ基、若しくはペンチルオキシ基等の炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基、1 ～ 3 個のフッ素原子、臭素原子若しくは塩素原子等のハロゲン原子で置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、若しくはペンチル基等の炭素数 1 ～ 6 のアルキル基（トリフルオロメチル基、クロロメチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、又は 2-フルオロエチル基など）、ニトロ基、シアノ基、又はアミノ基等が挙げられる。

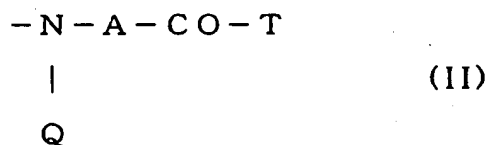
$R^5$  は置換されていても良いアミノ酸残基を表す。

かかる置換されたアミノ酸残基としては、カルボキシル基がエステル、アミドに変換されたものやアミノ基の窒素原子がアルキル化されたものが挙げられる。ここで、アミノ酸は  $\alpha$ -アミノ酸、 $\beta$ -アミノ酸、 $\gamma$ -アミノ酸などが挙げられ、また天然アミノ酸、人工アミノ酸が挙げられる。

なお、アミノ酸残基は L-体でも、D-体でも良く、その N 末端が  $-(C=O)-CH(R^4)-(CH_2)_m-$  のカルボニル炭素と結合している。

そして、 $m$  は 1 又は 2 を表す。

①また、本発明化合物としては、上記一般式 (I) の化合物において、 $R^5$  が次の一般式 (II)、



(式中、Aはアミノ酸からカルボキシル基とアミノ基を除いた部分を表し、Qは水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を表し、そしてTはヒドロキシ基、炭素数2～10のアルコキシ基、アリール部分の炭素数が6～10でアルキレン部分の炭素数が1～6のアラルキルオキシ基、炭素数1～6のアルキルアミノ基、又は炭素数2～12のジアルキルアミノ基を表す。)

で表される化合物、又はその塩が好ましい。

②また本発明化合物としては、 $R^5$ のアミノ酸残基がグリシン、N-アルキルグリシン、アラニン、 $\beta$ -アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、システイン、メチオニン、リジン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、トリプトファン、ヒスチジン、プロリン、オキシプロリン、フェニルアラニン、フェニルグリシン、チロシン、3-(2-ナフチル)アラニン、3-(3-ベンゾチエニル)アラニン、3-(4-ピフェニリル)アラニン若しくは $\gamma$ -アミノ酪酸から選択された上記一般式(I)又は上記①記載の化合物又はその塩が好ましい。

③また本発明化合物としては、 $R^2$ がフェニル基である上記一般式(I)又は上記①又は②記載の化合物又はその塩が好ましい。

④また本発明化合物としては、 $R^4$ がフェニル基である上記一般式(I)又は上記①～③の何れかに記載の化合物又はその塩が好ましい。

⑤また本発明化合物としては、 $R^3$ が炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、又は炭素数1～6のアルコキシ基で置換されたメチル基である上記一般式(I)又は上記①～④の何れかに記載の化合物又はその塩が好ましい。

⑥また本発明化合物としては、mが1である上記一般式(I)又は上記①～⑤の何れかに記載の化合物又はその塩が好ましい。

⑦また本発明化合物としては、 $R^1$ が炭素数1～6のアルキル基である上記一般式(I)又は上記①～⑥の何れかに記載の化合物又はその塩が好ましい。

上記一般式(I)又は上記①～⑦の何れかに記載の化合物又はその塩は鎮痛剤として使用される。

かかる鎮痛剤の作用は末梢性であることが好ましい。

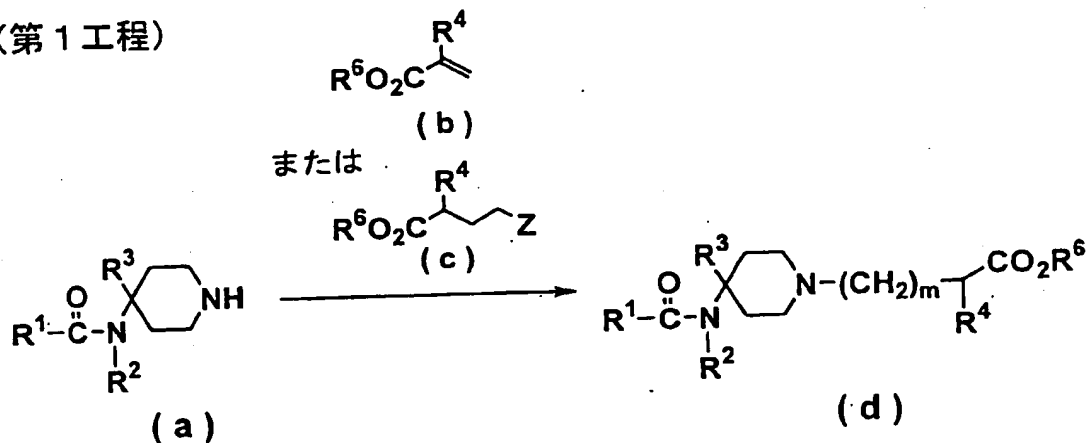
上記一般式 (I) で表される本発明化合物にはジアステレオマーや光学異性体等も存在する場合もあるが、これらの異性体も本発明に含まれる。

更にまた、本発明化合物としては塩酸、硫酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸等の無機酸、有機酸等との塩、並びにナトリウム塩、カリウム塩等の塩基性塩等の製薬学的に許容される塩も含まれる。

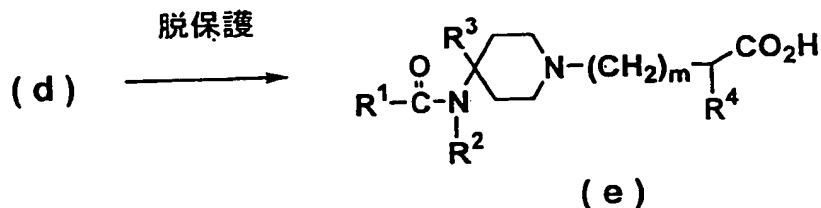
次に本発明化合物である一般式 (I) の化合物の製造方法を記載する。

1. 上記一般式 (I) の  $R^5$  が、C末端がエステル又はアミドに変換されたアミノ酸残基である化合物 ( $R^5$  が一般式 (II) で表される基の場合、T がアルコキシ基、アラルキルオキシ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基の場合)

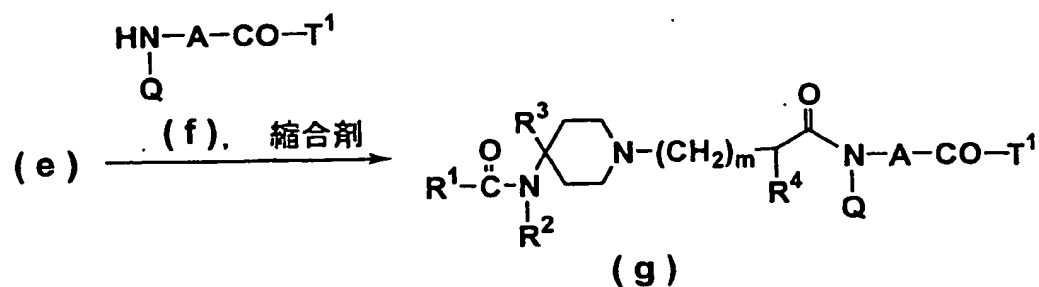
(第1工程)



(第2工程)



## (第3工程)



(式中、 $\text{R}^6$  はベンジル基、又は炭素数1～6のアルキル基(分枝可)を表し、 $\text{Z}$ は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メシルオキシ基、又はトシルオキシ基等の脱離基を表し、 $\text{T}^1$ はアルコキシ基、アラルキルオキシ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基を表し、そして $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $m$ ,  $\text{A}$ 及び $\text{Q}$ は前記と同じ)

1) 出発原料(a)は、公知の方法(P. G. H. Van Daele et al., *Arzneum. - Forsch. Drug Res.*, 1976, 26, 1521, D. L. Feldman and M. F. J. Brackeen, *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 4207 など)、及びそれらに準じる方法により合成することができる。

## 2) 第1工程

①アセトニトリル等の反応に関与しない溶媒中、室温～80℃で、出発原料(a)と2-フェニルプロペン酸エステル(b)とのMichael反応により一般式(d)の化合物を合成できる( $m=1$ の場合)。

②アセトニトリル、4-メチル-2-ペンタノン、N,N-ジメチルホルムアミド等の反応に関与しない溶媒中、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基存在下、出

発原料 (a) と一般式 (c) で表されるハロゲン化物との反応により一般式 (d) の化合物を合成できる ( $m=2$  の場合)。反応温度は室温～100℃である。なお、一般式 (c) で表されるハロゲン化物で、Zが塩素原子または臭素原子である場合には、ヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウムを共存させることが好ましい。

### 3) 第2工程

①  $R^3$  が炭素数2～6のアルコキシカルボニル基の場合：一般式 (d) の化合物で、 $R^6$  はベンジル基またはt-ブチル基であり、脱保護 ( $-R^6$ ) は、メタノール、エタノール等の溶媒中パラジウム-炭素等を触媒とした接触還元 (ベンジル基の場合)、またはトリフルオロ酢酸等による酸処理 (t-ブチル基の場合) により行われる。

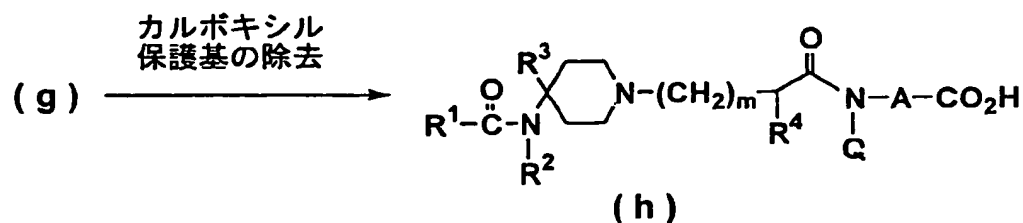
②  $R^3$  が低級アルコキシカルボニル基以外 (すなわち、水素原子、低級アルコキシメチル基の場合)：一般式 (d) の化合物で、 $R^6$  はベンジル基、炭素数1～6のアルキル基のいずれでも良く、ベンジル基またはt-ブチル基の場合には、上記①の方法により脱保護 ( $-R^6$ ) が行われる。 $R^6$  がt-ブチル基以外の炭素数1～6のアルキル基の場合には、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の水と混和する有機溶媒と水との混合溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の強塩基を作用させることにより脱保護 ( $-R^6$ ) が行われる。この場合の反応温度は0～60℃である。また、塩酸等による通常酸加水分解反応を適用することもできる。この場合の反応温度は、20～120℃である。

### 4) 第3工程

一般式 (g) で表される本発明化合物は、一般式 (e) の化合物とアミノ酸誘導体 (f) との縮合反応により得ることができる。この反応はジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等の反応に関与しない溶媒中、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド等の添加剤存在下、または非存在下に、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩等の縮合剤を用いて行われる。反応温度は0～60℃で、アミノ酸誘導体は $\alpha$ -アミノ酸の他に、 $\beta$ -アラニ

ン、 $\gamma$ -アミノ酪酸の誘導体が含まれる。 $\alpha$ -アミノ酸誘導体としてはL体、D体のいずれでも良い。アミノ酸誘導体が塩酸塩等の塩である場合には、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の塩基を共存させる。また、 $\alpha$ -アミノ酸誘導体の側鎖の官能基が本工程において反応に関与する可能性がある場合には、これを保護基で保護したものを使用する。

2. 上記一般式(I)の $R^5$ が、C末端が無保護のアミノ酸残基である化合物 ( $R^5$ が一般式(II)で表される基の場合で、Tがヒドロキシ基の場合)

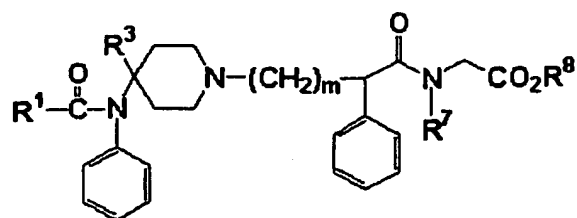


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、A及びQは前記と同じ)

上記1で得られた一般式(g)の化合物において、T<sup>1</sup>がアルコキシ又はアラキルオキシ基である化合物を使用し、上記1の第2工程と同様な方法を適用することにより、C末端が無保護の一般式(h)の本発明化合物を得ることができる。

かくして得られた本発明化合物の代表化合物例を次に示す。





(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $m$ は表1及び2記載のものを表す。)

【表1】

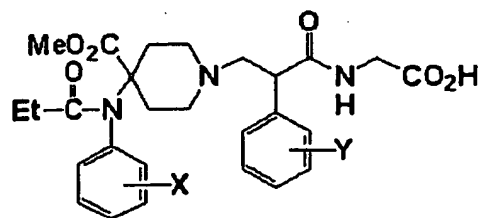
$R^1$	$R^3$	$m$	$R^7$	$R^8$
Et	H	1	H	t-Bu
Et	H	1	H	H
Et	CO <sub>2</sub> Me	1	H	t-Bu
Et	CO <sub>2</sub> Me	1	H	H
Et	CO <sub>2</sub> Me	2	H	H
n-Pr	CO <sub>2</sub> Me	1	H	H
シクロプロピル	CO <sub>2</sub> Me	1	H	H
CH <sub>2</sub> OMe	CO <sub>2</sub> Me	1	H	H
Et	CO <sub>2</sub> Et	1	H	H

(表中、Meはメチル基を、Etはエチル基を、n-Prはn-プロピル基を、t-Buはt-ブチル基を、そしてBnはベンジル基を表す。)

【表 2】

R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	m	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
E t	CH <sub>2</sub> OMe	1	H	t - B u
E t	CH <sub>2</sub> OMe	1	H	H
E t	CH <sub>2</sub> OMe	2	H	H
E t	CH <sub>2</sub> OE t	1	H	H
E t	CO <sub>2</sub> Me	1	Me	B n
E t	CO <sub>2</sub> Me	1	Me	H
E t	CO <sub>2</sub> Me	1	E t	B n
E t	CO <sub>2</sub> Me	1	E t	H

## 本発明の代表化合物例 2

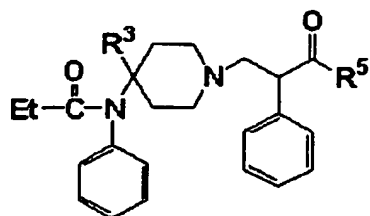


(式中、X及びYは表3記載のものを表す。)

【表3】

X	Y
2-F	H
4-F	H
3-OMe	H
4-Me	H
4-CF <sub>3</sub>	H
H	2-Me
H	3-OMe
H	3-NO <sub>2</sub>
H	3-NH <sub>2</sub>
H	3-CN
H	4-Cl
H	4-CF <sub>3</sub>
H	2, 4-Cl

## 本発明の代表化合物例 3



(式中、 $R^3$ 、 $R^5$ 及び $R^5$ のアミノ酸の立体配置は、表4～8記載のものを表す。)

【表4】

$R^3$	$R^5$	アミノ酸の立体配置
$CO_2Me$	-Ala	L
$CH_2OMe$	-Ala	L
$CO_2Me$	-Val	L
$CO_2Me$	-Leu-OBn	L
$CO_2Me$	-Leu	L
$CO_2Me$	-Leu	D
$CH_2OMe$	-Leu	L
$CO_2Me$	-Ile	L
$CO_2Me$	-Phe-OBn	L
$CO_2Me$	-Phe	L
$CH_2OMe$	-Phe	L

(表中、Alaはアラニン、Valはバリン、Leu-OBnはロイシンベンジルエステル、Leuはロイシン、Ileはイソロイシン、Phe-OBnはフェニルアラニンベンジルエステル、そしてPheはフェニルアラニンを表す。)

【表 5】

R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	アミノ酸の 立体配置
CO <sub>2</sub> Me	-Tyr-OBn	L
CO <sub>2</sub> Me	-Tyr	L
CO <sub>2</sub> Me	-Tyr	D
CH <sub>2</sub> OMe	-Tyr	L
CH <sub>2</sub> OMe	-Cys	L
CO <sub>2</sub> Me	-Ser-OBn	L
CO <sub>2</sub> Me	-Ser	L
CO <sub>2</sub> Me	-Thr	L
CO <sub>2</sub> Me	-Met	L
CO <sub>2</sub> Me	-Lys	L
CH <sub>2</sub> OMe	-Lys	L
CH <sub>2</sub> OMe	-Arg	L
H	-Asp	L
CO <sub>2</sub> Me	-Asp(OBn)-OBn	L
CO <sub>2</sub> Me	-Asp	L
CO <sub>2</sub> Me	-Asp	D
CH <sub>2</sub> OMe	-Asp	L

(表中、Tyr-OBnはチロシンベンジルエステル、Tyrはチロシン、Cysはシステイン、Ser-OBnはセリンベンジルエステル、Serはセリン、Thrはスレオニン、Metはメチオニン、Lysはリジン、Argはアルギニン、Asp(OBn)-OBnはアスパラギン酸ジベンジルエステル、そしてAspはアスパラギン酸を表す。)

【表 6】

R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	アミノ酸の 立体配置
CO <sub>2</sub> Me	-Glu(OBn)-OBn	L
CO <sub>2</sub> Me	-Glu(OBn)-O <sup>t</sup> Bu	L
CO <sub>2</sub> Me	-Glu(OBn)	L
CO <sub>2</sub> Me	-Glu(O <sup>t</sup> Bu)-OBn	L
CO <sub>2</sub> Me	-Glu-OBn	L
CO <sub>2</sub> Me	-Glu	L
CO <sub>2</sub> Me	-Glu(OBn)-OBn	D
CO <sub>2</sub> Me	-Glu	D
CH <sub>2</sub> OMe	-Glu(OBn)-OBn	L
CH <sub>2</sub> OMe	-Glu	L
CO <sub>2</sub> Me	-Gln-OEt	L
CO <sub>2</sub> Me	-Gln-O <sup>t</sup> Bu	L
CO <sub>2</sub> Me	-Gln-NEt <sub>2</sub>	L
CO <sub>2</sub> Me	-Gln	L
CH <sub>2</sub> OMe	-Gln	L

(表中、Glu(OBn)-OBnはグルタミン酸ジベンジルエステル、Glu(OBn)-O<sup>t</sup>Buはグルタミン酸5-ベンジル-1-t-ブチルエステル、Glu(OBn)はグルタミン酸5-ベンジルエステル、Glu(O<sup>t</sup>Bu)-OBnはグルタミン酸1-ベンジル-5-t-ブチルエステル、Glu-OBnはグルタミン酸1-ベンジルエステル、Gluはグルタミン酸、Gln-OEtはグルタミンエチルエステル、Gln-O<sup>t</sup>Buはグルタミンt-ブチルエステル、Gln-NEt<sub>2</sub>はグルタミンジエチルアミド、そしてGlnはグルタミン

を表す。)

【表 7】

R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	アミノ酸の 立体配置
CO <sub>2</sub> Me	-Trp-OBn	L
CO <sub>2</sub> Me	-Trp	L
CO <sub>2</sub> Me	-Trp-OBn	D
CO <sub>2</sub> Me	-Trp	D
CH <sub>2</sub> OMe	-Trp	L
CO <sub>2</sub> Me	-His	L
CH <sub>2</sub> OMe	-His	L
CO <sub>2</sub> Me	-Pro-OBn	L
CO <sub>2</sub> Me	-Pro	L
CO <sub>2</sub> Me	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bn	
CO <sub>2</sub> Me	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	
CH <sub>2</sub> OMe	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	
CH <sub>2</sub> OMe	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	
CO <sub>2</sub> Me	-NHCH(Ph)CO <sub>2</sub> H	L

(表中、Trp-OBnはトリプトファンベンジルエステル、Trpはトリプトファン、Hisはヒスチジン、Pro-OBnはプロリンベンジルエステル、そしてProはプロリンを表す。)

【表 8】

R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	アミノ酸の立 体配置
CO <sub>2</sub> Me	-Nal-OBn	L
CO <sub>2</sub> Me	-Nal	L
CO <sub>2</sub> Me	-4Hyp	L
CO <sub>2</sub> Me	-Bip-OBn	L
CO <sub>2</sub> Me	-Bip	L
CO <sub>2</sub> Me	-3-(3-ベンゾチエニル)- Ala-O <sup>t</sup> Bu	L
CO <sub>2</sub> Me	-3-(3-ベンゾチエニル)- Ala	L

(表中、Nal-OBnは3-(2-ナフチル)アラニンベンジルエステル、Nalは3-(2-ナフチル)アラニン、Bip-OBnは3-(4-ビフェニリル)アラニンベンジルエステル、Bipは3-(4-ビフェニリル)アラニン、3-(3-ベンゾチエニル)-Ala-O<sup>t</sup>Buは3-(3-ベンゾチエニル)アラニン<sup>t</sup>-ブチルエステル、3-(3-ベンゾチエニル)-Alaは3-(3-ベンゾチエニル)アラニン、4Hypは4-ヒドロキシプロリンを表す。)

次に本発明の薬理実験について述べる。

本発明化合物について、[<sup>3</sup>H]DAMGOを用いた結合実験によるμ-受容体に対する親和性及び酢酸ライジング試験による鎮痛作用について薬理実験を行ったところ、後記実施例50記載のように本発明化合物はμ-受容体に対する結合親和性を示し、優れた鎮痛作用を有することが明らかになった。(表9, 10参照) また末梢性及び中枢(全身)性μ-オピオイド受容体アンタゴニストによ



る拮抗試験から本発明化合物の鎮痛作用は末梢性であることが明らかになった。

(表 1 1 参照)

従って、本発明の一般式 (I) で表される化合物は、優れた鎮痛作用を有することから、鎮痛剤として有用である。しかもかかる鎮痛作用は末梢性であることから依存性、呼吸抑制等の中枢性の作用に基づく副作用がない鎮痛剤として期待される。

本発明化合物は、ヒトに対して経口投与により、又は非経口投与により投与することができる。

製剤化するためには、製剤の技術分野における錠剤、カプセル剤、散剤、注射剤、坐薬、又は経皮剤等の剤型に製造することができる。

投与量は通常成人においては、本発明化合物を経口剤の場合には 1 日約 0.01 mg ~ 1000 mg を、注射剤の場合には約 0.001 mg ~ 100 mg であるが、年齢、症状等により増減することができる。

次に、参考例及び実施例を挙げ、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【実施例】

##### 参考例 1

2-フェニル-3-[4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]プロピオン酸

(1) 2-フェニル-3-[4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]プロピオン酸メチル

4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン (302 mg, 1.30 mmol) のアセトニトリル (3 mL) 溶液に 2-フェニルプロピオン酸メチル (253 mg, 1.56 mmol) を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/

酢酸エチル＝1／2）により精製し、表題化合物を白色結晶として得た（424 mg、収率83％）。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

$\delta$  : 1.00 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
 1.2–1.4 (2H, m),  
 1.7–1.8 (2H, m),  
 1.90 (2H, q,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
 2.12 (1H, dt,  $J=2, 12\text{ Hz}$ ),  
 2.27 (1H, dt,  $J=2, 12\text{ Hz}$ ),  
 2.49 (1H, dd,  $J=4, 13\text{ Hz}$ ),  
 2.8–2.9 (1H, m),  
 2.9–3.0 (1H, m),  
 3.15 (1H, dd,  $J=10, 13\text{ Hz}$ ),  
 3.59 (3H, s),  
 3.75 (1H, dd,  $J=4, 10\text{ Hz}$ ),  
 4.5–4.7 (1H, m),  
 7.0–7.1 (2H, m),  
 7.2–7.4 (8H, m)

(2) 2-フェニル-3-[4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]プロピオン酸

上記の2-フェニル-3-[4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]プロピオン酸メチル(373 mg, 0.945 mmol)をTHF(12 mL)、メタノール(4 mL)及び水(4 mL)の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム・1水和物(120 mg, 2.86 mmol)を加えた。室温で3時間攪拌後、反応混合物に1 M塩酸(2.86 mmol)を加え、減圧下に有機溶媒を留去した。得られた残留物を水(20 mL)で希釈し、クロロホルムで4回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノー

ル=15/1)により精製し、表題化合物を淡黄色結晶として得た(331mg、収率92%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)

$\delta$ : 1.00 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
 1.4-1.6 (2H, m),  
 1.8-2.0 (4H, m),  
 2.37 (1H, dt,  $J=2, 12\text{Hz}$ ),  
 2.56 (1H, dt,  $J=2, 12\text{Hz}$ ),  
 2.62 (1H, dd,  $J=4, 13\text{Hz}$ ),  
 3.11 (1H, t,  $J=13\text{Hz}$ ),  
 3.0-3.2 (1H, m),  
 3.4-3.5 (1H, m),  
 3.67 (1H, dd,  $J=4, 13\text{Hz}$ ),  
 4.7-4.8 (1H, m),  
 7.0-7.1 (2H, m),  
 7.1-7.2 (2H, m),  
 7.2-7.4 (6H, m)

#### 参考例2

#### 3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸

##### (1) 2-フェニルプロペン酸ベンジル

2-フェニルプロペン酸(398mg, 2.69mmol)、ベンジルアルコール(349mg, 3.23mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(66mg, 0.54mmol)の無水ジクロロメタン(12mL)溶液に、氷冷下、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(610mg, 2.96mmol)を加えた。氷冷下で0.5時間、室温で15時間攪拌後、反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物に酢酸エチル及び5%クエン酸水溶液を加えて0.5時間攪拌し、不溶物を濾別し、有機層を分取した。有機層は水、飽和重曹水及び飽和食塩

水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下に溶媒留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝6／1）により精製し、表題化合物を無色油状物として得た（567mg、収率88%）。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)

$\delta$ : 5.28 (2H, s),  
5.92 (1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ),  
6.39 (1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ),  
7.3–7.5 (10H, m)

(2) 3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸ベンジル

4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-4-カルボン酸メチル（393mg, 1.35mmol）のアセトニトリル（2mL）溶液に2-フェニルプロピオン酸ベンジル（320mg, 1.34mmol）を加え、室温で17時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）により精製し、表題化合物を白色結晶として得た（407mg、収率79%）。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)

$\delta$ : 0.95 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
1.5–1.6 (2H, m),  
1.86 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ),  
2.1–2.2 (1H, m),  
2.2–2.3 (1H, m),  
2.40 (1H, dt,  $J=2, 11\text{Hz}$ ),  
2.5–2.6 (3H, m),  
2.7–2.8 (1H, m),  
3.15 (1H, dd,  $J=11, 13\text{Hz}$ ),  
3.77 (3H, s),

- 3. 81 (1H, dd,  $J=4$ , 11 Hz),
- 5. 05 (1H, d,  $J=13$  Hz),
- 5. 08 (1H, d,  $J=13$  Hz),
- 7. 2-7. 3 (12H, m),
- 7. 4-7. 5 (3H, m)

(3) 3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸

上記の3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸ベンジル(479 mg, 0.906 mmol)のエタノール(10 mL)溶液に10%パラジウム-炭素(48 mg)を加え、室温1気圧で2時間接触水素添加した。触媒を濾別後、濾液を減圧下に濃縮乾固し、表題化合物を淡黄色結晶として得た(398 mg、収率100%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

- $\delta$ : 0. 94 (3H, t,  $J=7$  Hz),
- 1. 85 (2H, q,  $J=7$  Hz),
  - 1. 8-1. 9 (2H, m),
  - 2. 2-2. 3 (1H, m),
  - 2. 4-2. 5 (1H, m),
  - 2. 63 (1H, dd,  $J=4$ , 13 Hz),
  - 2. 82 (1H, dt,  $J=3$ , 12 Hz),
  - 2. 90 (1H, dt,  $J=2$ , 12 Hz),
  - 3. 0-3. 1 (1H, m),
  - 3. 31 (1H, t,  $J=13$  Hz),
  - 3. 3-3. 4 (1H, m),
  - 3. 72 (1H, dd,  $J=4$ , 13 Hz),
  - 3. 78 (3H, s),
  - 7. 1-7. 4 (10H, m)

## 参考例 3

3-[4-メトキシメチル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸

(1) 3-[4-メトキシメチル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸ベンジル

N-(4-メトキシメチルピペリジン-4-イル)-N-フェニルプロピオンアミド (130 mg, 0.47 mmol) 及び 2-フェニルプロピオン酸ベンジル (141 ml, 0.49 mmol) を用い、参考例 2 の (2) と同様にして、表題化合物を無色油状物として得た (167 mg、収率 69%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.93 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.6-1.7 (2H, m), 1.81 (2H, q,  $J=7$  Hz), 2.1-2.2 (3H, m), 2.2-2.3 (1H, m), 2.5-2.6 (2H, m), 2.6-2.7 (1H, m), 3.15 (1H, dd,  $J=10, 12$  Hz), 3.40 (3H, s), 3.82 (1H, dd,  $J=4, 10$  Hz), 4.0-4.1 (2H, m), 5.06 (1H, d,  $J=12$  Hz), 5.12 (1H, d,  $J=12$  Hz), 7.2-7.4 (15H, m)

(2) 3-[4-メトキシメチル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸

上記で得た 3-[4-メトキシメチル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸ベンジル (103 mg, 0.20 mmol) 及び 10%パラジウム-炭素 (10 mg) を用い、参考例 2 の (3) と同様にして接触水素添加して、表題化合物を白色粉末として得た (84 mg、収率 99%)。

mp: 120-125°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.80 (3H, t,  $J=$

7 Hz), 1.5-1.7 (2H, m), 1.71 (2H, q,  $J=7$  Hz), 1.9-2.1 (2H, m), 2.2-2.6 (4H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 2.99 (1H, dd,  $J=10, 12$  Hz), 3.33 (3H, s), 3.71 (1H, dd,  $J=5, 10$  Hz), 3.93 (1H, d,  $J=10$  Hz), 3.97 (1H, d,  $J=10$  Hz), 7.2-7.4 (10H, m)

#### 実施例 1

##### [2-フェニル-3-[4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]プロピオニルアミノ]酢酸 t-ブチル

参考例 1 の (2) で得た 2-フェニル-3-[4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]プロピオン酸 (114 mg, 0.30 mmol) 及び N-ヒドロキシコハク酸イミド (38 mg, 0.33 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、氷冷下、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (68 mg, 0.33 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌後、反応混合物を氷冷し、グリシン t-ブチルエステル塩酸塩 (54 mg, 0.33 mmol) 及びトリエチルアミン (50  $\mu$ L, 0.36 mmol) を加え、氷冷下で 0.5 時間、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチル及び重曹水で希釈し、不溶物を濾別した。有機層を分取し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た (39 mg)。

#### 実施例 2

##### [2-フェニル-3-[4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]プロピオニルアミノ]酢酸

実施例 1 で得た [2-フェニル-3-[4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]プロピオニルアミノ]酢酸 t-ブチル (39 mg) にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えた。室温で 1 時間攪拌後、反応混合物を減圧下

に濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えて減圧濃縮する操作を3回繰り返した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10／1、続いて、クロロホルム／メタノール／水＝80／20／1）により精製し、表題化合物を淡黄色粉末として得た（28mg）。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)

$\delta$  : 0.99 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
 1.7–1.8 (2H, m),  
 1.98 (2H, q,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
 2.1–2.2 (2H, m),  
 3.22 (1H, dd,  $J=4, 13\text{ Hz}$ ),  
 3.1–3.3 (2H, m),  
 3.6–3.7 (2H, m),  
 3.70 (1H, d,  $J=18\text{ Hz}$ ),  
 3.89 (1H, dd,  $J=11, 13\text{ Hz}$ ),  
 4.01 (1H, d,  $J=18\text{ Hz}$ ),  
 4.08 (1H, dd,  $J=4, 11\text{ Hz}$ ),  
 4.7–4.9 (1H, m),  
 7.2–7.3 (2H, m),  
 7.3–7.4 (5H, m),  
 7.4–7.6 (3H, m)

### 実施例 3

[ [3- [4-メトキシカルボニル-4- (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2-フェニル] プロピオニルアミノ] 酢酸 t-ブチル

参考例2の(3)で得た3- [4-メトキシカルボニル-4- (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2-フェニルプロピオン酸 (58mg, 0.132mmol) を用い、実施例1と同様にして、表題化合物を淡褐色油状物として得た (56mg)。



## 実施例 4

[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニルアミノ]酢酸

実施例 3 で得た [[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニルアミノ]酢酸 t-ブチル (56 mg) を用い、実施例 2 と同様にして、表題化合物を微褐色粉末として得た (13 mg)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)

$\delta$ : 0.94 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
 1.8-2.0 (2H, m),  
 1.94 (2H, q,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
 2.4-2.6 (2H, m),  
 3.26 (1H, dd,  $J=4, 13\text{ Hz}$ ),  
 3.3-3.6 (4H, m),  
 3.70 (1H, d,  $J=18\text{ Hz}$ ),  
 3.82 (3H, s),  
 3.89 (1H, dd,  $J=11, 13\text{ Hz}$ ),  
 4.01 (1H, d,  $J=18\text{ Hz}$ ),  
 4.08 (1H, dd,  $J=4, 11\text{ Hz}$ ),  
 7.3-7.5 (7H, m),  
 7.5-7.6 (3H, m)

## 実施例 5

N-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミン酸ジベンジルエステル

3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸 (66 mg, 0.15 mmol)、  
 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (30 mg, 0.20 mmol)、

及びL-グルタミン酸ジベンジルエステルp-トルエンスルホン塩（100mg, 0.20mmol）のジクロロメタン（4mL）溶液に、氷冷下、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（38mg, 0.20mmol）及びN-メチルモルホリン（50 $\mu$ L, 0.45mmol）を加えた。氷冷下で0.5時間、室温で18時間攪拌後、反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチル及び重曹水で希釈した。有機層を分取し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／2）により精製し、表題化合物の一方のジアステレオマー（ジアステレオマーA：先に溶出）を45mg（収率40%）、ジアステレオマーAともう一方のジアステレオマー（ジアステレオマーB：後に溶出）の混合物（A／B＝1／4）を60mg（収率53%）得た。

ジアステレオマーA：

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  : 0.96 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
1.6-1.8 (2H, m),  
1.86 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ),  
1.9-2.0 (1H, m),  
2.1-2.7 (9H, m),  
2.8-2.9 (1H, m),  
2.95 (1H, dd,  $J=11, 13\text{Hz}$ ),  
3.56 (1H, dd,  $J=4, 11\text{Hz}$ ),  
3.78 (3H, s),  
4.68 (1H, dt,  $J=5, 8\text{Hz}$ ),  
5.07 (1H, d,  $J=13\text{Hz}$ ),  
5.09 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ),  
5.10 (1H, d,  $J=13\text{Hz}$ ),  
5.15 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ),  
7.1-7.2 (2H, m),

7. 2-7. 4 (18 H, m),  
9. 06 (1 H, d, J = 8 Hz)

#### 実施例 6

N-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミン酸  
ジアステレオマー A

実施例 5 で得た N-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミン酸ジベンジルエステルのジアステレオマー A (37 mg, 0.050 mmol) のエタノール (2 mL) 溶液に 10% パラジウム-炭素 (4 mg) を加え、室温 1 気圧で 21 時間接触水素添加した。反応混合物にメタノール (2 mL) を加えて加熱することにより、析出した生成物を溶解し、触媒を濾別した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物にイソプロピルアルコール (2 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。析出した結晶を濾取し、イソプロピルアルコールで洗浄し、減圧乾燥して表題化合物を白色粉末として得た (24 mg、収率 86%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)

$\delta$ : 0.93 (3 H, t, J = 7 Hz),  
1.92 (2 H, q, J = 7 Hz),  
1.9-2.1 (3 H, m),  
2.2-2.4 (5 H, m),  
2.90 (1 H, dd, J = 4, 13 Hz),  
2.9-3.2 (3 H, m),  
3.4-3.5 (1 H, m),  
3.63 (1 H, dd, J = 11, 13 Hz),  
3.79 (3 H, s),  
3.98 (1 H, dd, J = 4, 11 Hz),  
4.33 (1 H, dd, J = 4, 9 Hz),  
7.2-7.5 (10 H, m)

## 実施例 7

N-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-ロイシンベンジルエステル

3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸 (88 mg, 0.20 mmol) 及び L-ロイシンベンジルエステル p-トルエンスルホン酸塩 (102 mg, 0.26 mmol) を用い、実施例 5 と同様にして表題化合物の粗体を得た。この粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2) により精製し、表題化合物の一方のジアステレオマー (ジアステレオマー A : 先に溶出) を 37 mg (収率 29%)、もう一方のジアステレオマー (ジアステレオマー B : 後に溶出) を 20 mg (収率 16%) 得た。また、ジアステレオマー混合物 (A/B=1/1.4) を 61 mg (収率 48%) 得た。

ジアステレオマー A :

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

$\delta$  : 0.86 (3H, d,  $J=6\text{ Hz}$ ),  
 0.90 (3H, d,  $J=6\text{ Hz}$ ),  
 0.97 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
 1.4-1.8 (5H, m),  
 1.87 (2H, q,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
 2.2-2.3 (1H, m),  
 2.3-2.6 (5H, m),  
 2.8-2.9 (1H, m),  
 2.97 (1H, dd,  $J=11, 13\text{ Hz}$ ),  
 3.58 (1H, dd,  $J=4, 11\text{ Hz}$ ),  
 3.78 (3H, s),  
 4.63 (1H, dt,  $J=5, 8\text{ Hz}$ ),  
 5.07 (1H, d,  $J=13\text{ Hz}$ ),

5. 15 (1H, d,  $J=13\text{ Hz}$ ),  
7. 1-7. 5 (15H, m),  
8. 90 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ )

ジアステレオマーB:

- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $400\text{ MHz}$ )  
 $\delta$ : 0. 84 (3H, d,  $J=6\text{ Hz}$ ),  
0. 86 (3H, d,  $J=6\text{ Hz}$ ),  
0. 96 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
1. 4-1. 7 (4H, m),  
1. 7-1. 8 (1H, m),  
1. 87 (2H, q,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
2. 2-2. 4 (3H, m),  
2. 48 (1H, dd,  $J=4, 13\text{ Hz}$ ),  
2. 5-2. 7 (2H, m),  
2. 8-2. 9 (1H, m),  
2. 97 (1H, dd,  $J=11, 13\text{ Hz}$ ),  
3. 55 (1H, dd,  $J=4, 11\text{ Hz}$ ),  
3. 78 (3H, s),  
4. 67 (1H, dt,  $J=5, 8\text{ Hz}$ ),  
5. 09 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ),  
5. 17 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ),  
7. 1-7. 5 (15H, m),  
8. 80 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ )

実施例8

N-[ [3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)  
ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-ロイシン

実施例7で得たN-[ [3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロ

ピオニルアミノ) ピペリジン-1-イル]-2-フェニル] プロピオニル]-L-ロイシンベンジルエステルのジアステレオマーA (37 mg, 0.058 mmol) のエタノール (2 mL) 溶液に 10% パラジウム-炭素 (4 mg) 加え、室温 1 気圧で 6 時間接触水素添加した。触媒を濾別後、濾液を減圧下に濃縮乾固し、表題化合物のジアステレオマーAを白色粉末として得た (32 mg, 収率 100%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

$\delta$ : 0.84 (3H, d,  $J=6\text{ Hz}$ ),  
0.88 (3H, d,  $J=6\text{ Hz}$ ),  
0.94 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
1.3-1.6 (3H, m),  
1.84 (2H, q,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
1.7-1.9 (2H, m),  
2.1-2.3 (2H, m),  
2.6-3.1 (5H, m),  
3.48 (1H, br dd),  
3.78 (3H, s),  
4.0-4.1 (1H, m),  
4.2-4.3 (1H, m),  
7.1-7.4 (10H, m),  
7.80 (1H, br d)

表題化合物のジアステレオマーBも、対応するベンジルエステル (20 mg, 0.031 mmol) から同様にして、白色粉末として得た (17 mg, 収率 100%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

$\delta$ : 0.77 (6H, d,  $J=6\text{ Hz}$ ),  
0.95 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
1.2-1.7 (3H, m),  
1.8-2.2 (5H, m),

2. 3-2. 5 (1 H, m),  
2. 7-2. 9 (1 H, m),  
2. 8-3. 1 (2 H, m),  
3. 2-3. 4 (2 H, m),  
3. 5-3. 6 (1 H, m),  
3. 7 8 (3 H, s),  
4. 2-4. 4 (2 H, m),  
7. 2-7. 5 (1 1 H, m)

#### 実施例 9

N-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-セリンベンジル  
エステル

3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸 (66 mg, 0.15 mmol) 及び L-セリンベンジルエステル塩酸塩 (47 mg, 0.20 mmol) を用い、実施例 5 と同様にして表題化合物を無色油状のジアステレオマー混合物 (ジアステレオマー A / ジアステレオマー B = 1 / 1) として得た (93 mg、収率 100%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

$\delta$ : 0.95 (3 H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
1.6-1.9 (2 H, m),  
1.86 (2 H, q,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
2.2-2.7 (6 H, m),  
2.8-2.9 (1 H, m),  
2.96 (0.5 H, t,  $J=12\text{ Hz}$ ),  
3.07 (0.5 H, t,  $J=12\text{ Hz}$ ),  
3.6-3.7 (1 H, m),  
3.77 (3 H, s),

3. 8 – 3. 9 (2 H, m) ,  
4. 6 – 4. 7 (1 H, m) ,  
5. 1 4 (1 H, d, J = 1 2 H z) ,  
5. 1 9 (1 H, d, J = 1 2 H z) ,  
7. 1 – 7. 4 (1 5 H, m) ,  
8. 6 0 (0. 5 H, d, J = 7 H z) ,  
9. 2 2 (0. 5 H, d, J = 7 H z)

#### 実施例 1 0

N – [ [ 3 – [ 4 – メトキシカルボニル – 4 – ( フェニルプロピオニルアミノ )  
ピペリジン – 1 – イル ] – 2 – フェニル ] プロピオニル ] – L – セリン

実施例 9 で得た N – [ [ 3 – [ 4 – メトキシカルボニル – 4 – ( フェニルプロ  
ピオニルアミノ ) ピペリジン – 1 – イル ] – 2 – フェニル ] プロピオニル ] – L  
– セリンベンジルエステルのジアステレオマー混合物 ( 9 3 m g , 0. 1 5 m m  
o l ) を用い、実施例 8 と同様にして、表題化合物を白色粉末として得た ( 5 1  
m g 、収率 6 5 % ) 。

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  , 4 0 0 M H z )

$\delta$  : 0. 9 2 5 ( 1. 5 H, t, J = 7 H z ) ,  
0. 9 2 9 ( 1. 5 H, t, J = 7 H z ) ,  
1. 9 0 ( 1 H, q, J = 7 H z ) ,  
1. 9 1 ( 1 H, q, J = 7 H z ) ,  
1. 9 – 2. 1 ( 2 H, m ) ,  
2. 3 – 2. 5 ( 2 H, m ) ,  
3. 0 – 3. 9 ( 8 H, m ) ,  
3. 7 9 ( 3 H, s ) ,  
4. 2 – 4. 3 ( 2 H, m ) ,  
7. 3 – 7. 5 ( 1 0 H, m )

#### 実施例 1 1



3-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニルアミノ]プロピオン酸ベンジル

3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸 (66 mg, 0.15 mmol) 及びβ-アラニンベンジルエステルp-トルエンスルホン酸塩 (47 mg, 0.20 mmol) を用い、実施例5と同様にして表題化合物を無色油状物として得た (58 mg、収率64%)。

実施例12

3-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニルアミノ]プロピオン酸

実施例11で得た3-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニルアミノ]プロピオン酸ベンジル (56 mg, 0.093 mmol) を用い、実施例6と同様にして、表題化合物を白色粉末として得た (39 mg、収率83%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

$\delta$  : 0.94 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
1.8-2.0 (2H, m),  
1.84 (2H, q,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
2.2-2.4 (4H, m),  
2.8-3.1 (4H, m),  
3.2-3.4 (3H, m),  
3.67 (1H, dd,  $J=8, 13\text{ Hz}$ ),  
3.79 (3H, s),  
4.3-4.4 (1H, m),  
7.2-7.8 (12H, m)

実施例13~27

参考例 2 の (3) で得た 3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニルプロピオン酸及びそれそれぞれに対応するアミノ酸エステルの塩酸塩または p - トルエンスルホン酸塩を用い、実施例 5 と同様にして以下の化合物を得た。なお、ジアステレオマー分離はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより行い、先に溶出した方をジアステレオマー A、後に溶出した方をジアステレオマー B とした。

### 実施例 13

N - メチル - N - [ [3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニル] プロピオニル] グリシンベンジルエステル

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.95 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.5-1.7 (2H, m), 1.85 (2H, q,  $J=7$  Hz), 2.0-2.3 (2H, m), 2.3-2.7 (5H, m), 2.95 (0.6H, s), 2.97 (2.4H, s), 3.23 (0.2H, dd,  $J=8, 13$  Hz), 3.29 (0.8H, dd,  $J=8, 13$  Hz), 3.7-3.8 (0.2H, m), 3.78 (3H, s), 3.9-4.0 (1H, m), 4.09 (1H, d,  $J=17$  Hz), 4.17 (0.8H, d,  $J=17$  Hz), 4.94 (0.2H, d,  $J=12$  Hz), 4.98 (0.2H, d,  $J=12$  Hz), 5.09 (0.8H, d,  $J=12$  Hz), 5.13 (0.8H, d,  $J=12$  Hz), 7.1-7.5 (15H, m)

### 実施例 14

N - エチル - N - [ [3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニル] プロピオニル] グリシンベンジルエステル

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.9-1.0 (6H, m), 1.5-1.6 (2H, m), 1.8-1.9 (3H, m), 2.1-2.6 (6H, m), 3.1-3.5 (3H, m), 3.76 (2.4H, s), 3.

7.7 (0.6H, s), 3.9-4.2 (3H, m), 5.00 (0.4H, s), 5.10 (1.6H, s), 7.1-7.4 (15H, m)

# 実施例 15

N-[ [3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-フェニルアラニンベンジルエステル

ジアステレオマーA:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 0.96 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.3-1.5 (1H, m), 1.7-1.8 (1H, m), 1.86 (2H, q,  $J=7$  Hz), 2.0-2.1 (1H, m), 2.1-2.2 (1H, m), 2.3-2.5 (3H, m), 2.39 (1H, dd,  $J=4, 13$  Hz), 2.77 (1H, dd,  $J=11, 13$  Hz), 2.8-2.9 (1H, m), 3.05 (1H, dd,  $J=6, 14$  Hz), 3.14 (1H, dd,  $J=6, 14$  Hz), 3.54 (1H, dd,  $J=4, 11$  Hz), 3.76 (3H, s), 5.00 (1H, ddd,  $J=6, 6, 8$  Hz), 5.14 (1H, d,  $J=12$  Hz), 5.21 (1H, d,  $J=12$  Hz), 6.9-7.5 (20H, m), 9.22 (1H, d,  $J=8$  Hz)

ジアステレオマーB:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 0.96 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.3-1.5 (1H, m), 1.6-1.7 (1H, m), 1.85 (2H, q,  $J=7$  Hz), 2.0-2.1 (1H, m), 2.2-2.5 (5H, m), 2.6-2.7 (1H, m), 2.96 (1H, dd,  $J=11, 13$  Hz), 2.98 (1H, dd,  $J=6, 14$  Hz), 3.11 (1H, dd,  $J=6, 14$  Hz), 3.51 (1H, dd,  $J=4, 11$  Hz), 3.76 (3H, s), 4.90 (1H, ddd,  $J=6, 6, 7$  Hz), 5.06 (1H, d,  $J=12$  Hz), 5.14 (1H, d,  $J=12$  Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 7.1-7.4 (18H, m), 8.68 (1H, d,  $J=$

7 Hz)

## 実施例 16

N-「「3-「4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル」-2-フェニル」プロピオニル」-L-チロシンベンジルエステル

ジアステレオマー混合物 (A/B=1/1) :

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.97 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.3-2.6 (11H, m), 2.8-3.2 (4H, m), 3.5-3.7 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.9-5.2 (3H, m), 6.7-7.4 (19H, m), 9.11 (0.5H, d,  $J=8$  Hz), 9.18 (0.5H, d,  $J=8$  Hz)

## 実施例 17

N-「「3-「4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル」-2-フェニル」プロピオニル」-L-アスパラギン酸ジベンジルエステル

ジアステレオマー混合物 :

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.97 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.6-1.9 (1.5H, m), 1.87 (2H, q,  $J=7$  Hz), 2.0-2.1 (0.5H, m), 2.2-3.1 (10H, m), 3.50 (0.5H, dd,  $J=4, 12$  Hz), 3.56 (0.5H, dd,  $J=4, 11$  Hz), 3.76 (1.5H, s), 3.77 (1.5H, s), 4.9-5.2 (5H, m), 7.0-7.4 (20H, m), 9.43 (0.5H, d,  $J=8$  Hz), 9.63 (0.5H, d,  $J=8$  Hz)

## 実施例 18

N-「「3-「4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル」-2-フェニル」プロピオニル」-D-グルタミン酸ジ

ベンジルエステル

ジアステレオマーA:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.96 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.6–1.8 (2H, m), 1.86 (2H, q,  $J=7$  Hz), 1.9–2.0 (1H, m), 2.1–2.7 (9H, m), 2.8–2.9 (1H, m), 2.95 (1H, dd,  $J=11, 13$  Hz), 3.56 (1H, dd,  $J=4, 11$  Hz), 3.78 (3H, s), 4.68 (1H, dt,  $J=5, 8$  Hz), 5.07 (1H, d,  $J=13$  Hz), 5.09 (1H, d,  $J=12$  Hz), 5.10 (1H, d,  $J=13$  Hz), 5.15 (1H, d,  $J=12$  Hz), 7.1–7.2 (2H, m), 7.2–7.4 (18H, m), 9.04 (1H, d,  $J=8$  Hz)

ジアステレオマーB:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.96 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.5–1.8 (2H, m), 1.86 (2H, q,  $J=7$  Hz), 1.8–2.0 (2H, m), 2.1–2.6 (9H, m), 2.8–2.9 (1H, m), 2.95 (1H, dd,  $J=11, 13$  Hz), 3.53 (1H, dd,  $J=4, 11$  Hz), 3.77 (3H, s), 4.68 (1H, dt,  $J=5, 8$  Hz), 5.07 (2H, s), 5.08 (1H, d,  $J=12$  Hz), 5.15 (1H, d,  $J=12$  Hz), 7.0–7.4 (20H, m), 8.95 (1H, d,  $J=8$  Hz)

## 実施例19

N-[「3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミン酸5-ベンジル-1-t-ブチルエステル

ジアステレオマーA:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.96 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.44 (9H, s), 1.7–2.0 (3H, m), 1.86 (2H

, q,  $J = 7 \text{ Hz}$ ), 2.1–2.7 (9H, m), 2.8–3.0 (1H, m), 2.98 (1H, dd,  $J = 11, 13 \text{ Hz}$ ), 3.58 (1H, dd,  $J = 4, 11 \text{ Hz}$ ), 3.78 (3H, s), 4.51 (1H, ddd,  $J = 7, 5, 8 \text{ Hz}$ ), 5.09 (1H, d,  $J = 12 \text{ Hz}$ ), 5.13 (1H, d,  $J = 12 \text{ Hz}$ ), 7.1–7.2 (2H, m), 7.2–7.5 (13H, m), 8.72 (1H, d,  $J = 7 \text{ Hz}$ )

## 実施例 20

N-[ [3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミン酸 1-ベンジル-5-t-ブチルエステル

ジアステレオマー A:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.96 (3H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ ), 1.42 (9H, s), 1.6–1.8 (1H, m), 1.8–2.0 (1H, m), 1.87 (2H, q,  $J = 7 \text{ Hz}$ ), 2.1–2.4 (5H, m), 2.50 (1H, dd,  $J = 4, 13 \text{ Hz}$ ), 2.5–2.7 (2H, m), 2.8–2.9 (1H, m), 2.99 (1H, dd,  $J = 11, 13 \text{ Hz}$ ), 3.58 (1H, dd,  $J = 4, 11 \text{ Hz}$ ), 3.78 (3H, s), 4.64 (1H, ddd,  $J = 5, 7, 8 \text{ Hz}$ ), 5.08 (1H, d,  $J = 12 \text{ Hz}$ ), 5.16 (1H, d,  $J = 12 \text{ Hz}$ ), 7.1–7.2 (2H, m), 7.2–7.5 (13H, m), 8.97 (1H, d,  $J = 7 \text{ Hz}$ )

## 実施例 21

N-[ [3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミン t-ブチルエステル

ジアステレオマー混合物:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.96 (3H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ ), 1.45 (9H, s), 1.5–2.0 (3H, m), 1.86 (1H

, q,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.87 (1H, q,  $J=7\text{ Hz}$ ), 2.0–2.7 (9H, m), 2.8–2.9 (1H, m), 3.02 (0.5H, t,  $J=12\text{ Hz}$ ), 3.09 (0.5H, t,  $J=12\text{ Hz}$ ), 3.5–3.7 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.4–4.5 (1H, m), 5.24 (0.5H, br s), 5.32 (0.5H, br s), 6.57 (0.5H, br s), 6.80 (0.5H, br s), 7.1–7.5 (10H, m), 8.48 (0.5H, br d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 9.02 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ )

## 実施例 22

N-[ [3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)]  
ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-トリプトファン  
ベンジルエステル

ジアステレオマーA:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 0.96 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.2–1.3 (1H, m), 1.6–1.9 (5H, m), 1.9–2.1 (1H, m), 2.1–2.4 (3H, m), 2.57 (1H, t,  $J=12\text{ Hz}$ ), 2.7–2.8 (1H, m), 3.29 (1H, dd,  $J=4, 15\text{ Hz}$ ), 3.34 (1H, dd,  $J=5, 15\text{ Hz}$ ), 3.51 (1H, dd,  $J=4, 12\text{ Hz}$ ), 3.72 (3H, s), 5.1–5.2 (1H, m), 5.14 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 5.24 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 6.64 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ ), 7.0–7.6 (19H, m), 7.74 (1H, br s), 9.35 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ )

ジアステレオマーB:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 1.00 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.5–1.7 (2H, m), 1.81 (2H, q,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.8–1.9 (1H, m), 2.1–2.5 (6H, m), 2.88 (1H, t,  $J=12\text{ Hz}$ ), 3.30 (1H, dd,  $J=4, 15\text{ Hz}$ ), 3.44 (1H, dd,  $J=6, 15\text{ Hz}$ ), 3.5–3.6 (1H, m), 3.73 (3H

, s), 4.9-5.1 (1H, m), 5.05 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 5.14 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 6.69 (1H, br d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 6.76 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ ), 7.0-7.5 (18H, m), 8.45 (1H, br s), 9.44 (1H, br d,  $J=7\text{ Hz}$ )

### 実施例 23

N-「[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル」-D-トリプトファンベンジルエステル

ジアステレオマーA:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.96 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.2-1.3 (1H, m), 1.6-1.9 (5H, m), 1.9-2.1 (1H, m), 2.1-2.4 (3H, m), 2.56 (1H, t,  $J=12\text{ Hz}$ ), 2.7-2.8 (1H, m), 3.29 (1H, dd,  $J=4, 15\text{ Hz}$ ), 3.34 (1H, dd,  $J=5, 15\text{ Hz}$ ), 3.51 (1H, dd,  $J=4, 12\text{ Hz}$ ), 3.72 (3H, s), 5.1-5.2 (1H, m), 5.14 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 5.24 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 6.63 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ ), 7.0-7.6 (19H, m), 7.60 (1H, br s), 9.31 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ )

ジアステレオマーB:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.98 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.5-1.9 (4H, m), 1.9-2.5 (7H, m), 2.87 (1H, t,  $J=12\text{ Hz}$ ), 3.27 (1H, dd,  $J=4, 15\text{ Hz}$ ), 3.42 (1H, dd,  $J=6, 15\text{ Hz}$ ), 3.5-3.6 (1H, m), 3.74 (3H, s), 4.9-5.1 (1H, m), 5.06 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 5.14 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 6.68 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ ), 6.87 (1H, br d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.0-7.5 (18H, m), 8.10 (1H, br s), 9.27 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ )



## 実施例 2 4

N-「[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル」-L-プロリンベンジルエステル

ジアステレオマーA:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.95 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.5-1.7 (2H, m), 1.83 (2H, q,  $J=7$  Hz), 1.7-2.1 (5H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.4-2.7 (5H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.85 (1H, dd,  $J=5, 8$  Hz), 4.46 (1H, dd,  $J=4, 8$  Hz), 5.11 (1H, d,  $J=13$  Hz), 5.16 (1H, d,  $J=13$  Hz), 7.1-7.5 (15H, m)

ジアステレオマーB:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.95 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.5-1.7 (2H, m), 1.85 (2H, q,  $J=7$  Hz), 1.7-2.7 (12H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 3.5-3.6 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.5-4.6 (1H, m), 5.08 (2H, s), 7.1-7.5 (15H, m)

## 実施例 2 5

N-「[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル」-3-(2-ナフチル)-L-アラニンベンジルエステル

ジアステレオマーA:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.95 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.1-1.3 (1H, m), 1.5-1.7 (1H, m), 1.82 (2H, q,  $J=7$  Hz), 1.8-2.0 (1H, m), 2.1-2.3 (4

H, m), 2.34 (1H, dd, J=4, 13 Hz), 2.69 (1H, dd, J=11, 13 Hz), 2.7-2.9 (1H, m), 3.22 (1H, dd, J=4, 11 Hz), 3.31 (1H, dd, J=5, 13 Hz), 3.42 (1H, dd, J=4, 11 Hz), 3.73 (3H, s), 5.0-5.2 (1H, m), 5.13 (1H, d, J=12 Hz), 5.22 (1H, d, J=12 Hz), 6.9-7.8 (2H, m), 9.31 (1H, d, J=8 Hz).

ジアステレオマーB:

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ : 0.94 (3H, t, J=7 Hz), 1.0-1.2 (1H, m), 1.4-1.6 (1H, m), 1.76 (2H, q, J=7 Hz), 1.8-2.0 (1H, m), 2.1-2.5 (5H, m), 2.6-2.8 (1H, m), 2.92 (1H, dd, J=11, 13 Hz), 3.19 (1H, dd, J=4, 13 Hz), 3.32 (1H, dd, J=5, 13 Hz), 3.56 (1H, dd, J=4, 11 Hz), 3.73 (3H, s), 4.9-5.1 (1H, m), 5.00 (1H, d, J=12 Hz), 5.16 (1H, d, J=12 Hz), 6.7-7.8 (2H, m), 8.99 (1H, d, J=8 Hz).

実施例26

N-[ [3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-3-(4-ビフェニル)-L-アラニンベンジルエステル

ジアステレオマーA:

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ : 0.94 (3H, t, J=7 Hz), 1.40 (1H, dt, J=4, 12 Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 1.83 (2H, q, J=7 Hz), 1.9-2.0 (1H, m), 2.1-2.5 (5H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 3.11 (1H, dd, J=5, 14 Hz), 3.17 (1H, dd, J=6, 14 Hz), 3.57

(1H, dd,  $J=4$ , 11Hz), 3.74 (3H, s), 5.0-5.1 (1H, m), 5.14 (1H, d,  $J=12$ Hz), 5.24 (1H, d,  $J=12$ Hz), 7.0-7.5 (20H, m), 9.31 (1H, d,  $J=8$ Hz)

ジアステレオマーB:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 0.88 (3H, t,  $J=7$ Hz), 1.42 (1H, dt,  $J=4$ , 13Hz), 1.6-1.9 (3H, m), 1.9-2.1 (1H, m), 2.3-2.5 (5H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 2.97 (1H, t,  $J=11$ Hz), 3.05 (1H, dd,  $J=5$ , 14Hz), 3.18 (1H, dd,  $J=6$ , 14Hz), 3.56 (1H, dd,  $J=4$ , 11Hz), 3.74 (3H, s), 4.9-5.0 (1H, m), 5.03 (1H, d,  $J=12$ Hz), 5.16 (1H, d,  $J=12$ Hz), 6.96 (2H, d,  $J=18$ Hz), 7.04 (1H, br d,  $J=6$ Hz), 7.13 (2H, br d,  $J=7$ Hz), 7.2-7.6 (15H, m), 8.89 (1H, d,  $J=7$ Hz)

実施例27

N-[ [3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-3-(3-ベンゾチエニル)-L-アラニン- $\gamma$ -ブチルエステル

ジアステレオマーA:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 0.95 (3H, t,  $J=7$ Hz), 1.3-1.5 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.7-1.8 (2H, m), 1.85 (2H, q,  $J=7$ Hz), 1.9-2.0 (1H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.53 (1H, t,  $J=12$ Hz), 2.8-2.9 (1H, m), 3.27 (1H, dd,  $J=5$ , 15Hz), 3.39 (1H, dd,  $J=6$ , 15Hz), 3.52 (1H, dd,  $J=3$ , 12Hz), 3.74 (3H, s), 4.9-5.0 (1H, m), 7.0-7.1 (

3 H, m), 7. 1-7. 5 (10 H, m), 7. 80 (2 H, dd, J=1, 8 Hz), 9. 15 (1 H, d, J=8 Hz)

ジアステレオマーB:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0. 96 (3 H, t, J=7 Hz), 1. 2-1. 4 (1 H, m), 1. 36 (9 H, s), 1. 6-1. 8 (1 H, m), 1. 84 (2 H, q, J=7 Hz), 2. 0-2. 1 (1 H, m), 2. 1-2. 6 (6 H, m), 2. 95 (1 H, t, J=11 Hz), 3. 25 (1 H, dd, J=5, 15 Hz), 3. 33 (1 H, dd, J=7, 15 Hz), 3. 50 (1 H, dd, J=4, 11 Hz), 3. 75 (3 H, s), 4. 8-4. 9 (1 H, m), 6. 98 (1 H, s), 7. 12 (2 H, dd, J=1, 7 Hz), 7. 2-7. 4 (10 H, m), 7. 7-7. 9 (2 H, m), 8. 87 (1 H, d, J=7 Hz)

#### 実施例 28

N-[ [3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミンエチルエステル シュウ酸塩

(1) N-[ [3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミンエチルエステル

3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸及びL-グルタミンエチルエステルを用い、実施例5と同様にして表題化合物を得た。

ジアステレオマー混合物:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0. 96 (3 H, t, J=7 Hz), 1. 26 (3 H, t, J=7 Hz), 1. 6-1. 9 (3 H, m), 1. 87 (1 H, q, J=7 Hz), 1. 88 (1 H, q, J=7 Hz), 2. 0-2. 7 (9 H, m), 2. 8-2. 9 (1 H, m), 3. 01 (0. 5 H, t

,  $J=12\text{ Hz}$ ), 3.07 (0.5H, t,  $J=12\text{ Hz}$ ), 3.5-3.7 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.1-4.2 (2H, m), 4.5-4.6 (1H, m), 5.39 (0.5H, br s), 5.46 (0.5H, br s), 6.47 (0.5H, br s), 6.71 (0.5H, br s), 7.1-7.5 (10H, m), 8.82 (0.5H, br d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ )

(2) N-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミンエチルエステル シュウ酸塩

上記で得たN-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミンエチルエステル (52mg) の酢酸エチル (1mL) 溶液にシュウ酸 (8mg) を加えた。均一溶液になったのを確認後、減圧下に溶媒留去し、残留物にエーテル (6mL) を加えて一晩攪拌した。粉末状の不溶物を濾取し、エーテルで洗浄し、減圧乾燥して、表題化合物を白色粉末として53mg得た。

ジアステレオマー混合物:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz)  $\delta$ : 0.93 (1.5H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 0.94 (1.5H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.09 (1.5H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.25 (1.5H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.8-2.3 (8H, m), 2.3-2.6 (2H, m), 3.1-3.5 (5H, m), 3.80 (1.5H, s), 3.82 (1.5H, s), 3.9-4.2 (3H, m), 4.27 (0.5H, dd,  $J=5, 9\text{ Hz}$ ), 4.39 (0.5H, dd,  $J=5, 9\text{ Hz}$ ), 7.2-7.6 (10H, m)

## 実施例29

N-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミンジエチルアミド シュウ酸塩

(1) N- [[3- [4-メトキシカルボニル-4- (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2-フェニル] プロピオニル] -L-グルタミンジエチルアミド

3- [4-メトキシカルボニル-4- (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2-フェニルプロピオン酸及びL-グルタミンジエチルアミドを用い、実施例5と同様にして表題化合物を得た。

ジアステレオマーA:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.96 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.09 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.15 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.6-1.8 (2H, m), 1.87 (2H, q,  $J=7$  Hz), 2.0-2.2 (3H, m), 2.2-2.5 (5H, m), 2.5-2.7 (2H, m), 2.8-3.0 (1H, m), 3.1-3.7 (6H, m), 3.78 (3H, s), 4.8-4.9 (1H, m), 5.42 (1H, br s), 7.08 (1H, br s), 7.1-7.5 (10H, m), 8.07 (1H, d,  $J=8$  Hz)

ジアステレオマーB:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.96 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.11 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.19 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.5-1.7 (2H, m), 1.87 (2H, q,  $J=7$  Hz), 1.9-2.1 (4H, m), 2.1-2.3 (1H, m), 2.3-2.5 (2H, m), 2.53 (1H, dd,  $J=4, 13$  Hz), 2.6-2.7 (2H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 3.03 (1H, dd,  $J=11, 13$  Hz), 3.1-3.5 (3H, m), 3.5-3.7 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.8-4.9 (1H, m), 5.23 (1H, br s), 6.76 (1H, br s), 7.1-7.5 (10H, m), 8.68 (1H, d,  $J=8$  Hz)

(2) N- [[3- [4-メトキシカルボニル-4- (フェニルプロピオニルア

ミノ) ピペリジン-1-イル]-2-フェニル] プロピオニル]-L-グルタミンジエチルアミド シュウ酸塩

上記で得たN-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン-1-イル]-2-フェニル] プロピオニル]-L-グルタミンジエチルアミド及びシュウ酸を用い、実施例28の(2)と同様にして表題化合物を得た。

ジアステレオマーA (白色粉末) :

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz)  $\delta$  : 0.94 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.00 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.15 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.93 (2H, q,  $J=7$  Hz), 1.8-2.1 (4H, m), 2.2-2.3 (2H, m), 2.4-2.5 (2H, m), 3.1-3.5 (9H, m), 3.81 (3H, s), 3.8-3.9 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 4.81 (1H, dd,  $J=5, 9$  Hz), 7.2-7.6 (10H, m)

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 3390, 2980, 2950, 1740, 1670, 1640, 1490, 1450, 1380, 1250, 1230, 1150, 1110, 1070, 1000, 950, 700.

ジアステレオマーB (白色粉末) :

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz)  $\delta$  : 0.94 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.10 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.28 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.7-1.8 (1H, m), 1.94 (2H, q,  $J=7$  Hz), 1.9-2.1 (3H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.4-2.6 (2H, m), 3.1-3.7 (9H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.0-4.2 (1H, m), 4.59 (1H, dd,  $J=3, 10$  Hz), 7.2-7.6 (10H, m)

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 3400, 2980, 2940, 1730, 1650, 1540, 1490, 1450, 1380, 1260, 1230, 1210, 1140, 1110, 1070, 1000, 950, 700.

## 実施例 30

N-「[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル」-L-グルタミン酸 5-ベンジルエステル トリフルオロ酢酸塩 (ジアステレオマーA)

実施例 19 で得た N-「[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル」-L-グルタミン酸 5-ベンジル-1-t-ブチルエステルのジアステレオマー A (60 mg, 0.084 mmol) にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温で 5 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧下に留去し、残留物にエーテルを加えて不溶物をデカンテーションにより除去した。

エーテル溶液を濃縮、乾固し、表題化合物を淡褐色アモルファスとして得た (57 mg、収率 88%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.94 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.8-2.0 (2H, m), 1.93 (2H, q,  $J=7$  Hz), 2.1-2.3 (1H, m), 2.3-2.6 (4H, m), 3.28 (1H, dd,  $J=4, 13$  Hz), 3.3-3.6 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.84 (1H, dd,  $J=10, 13$  Hz), 4.09 (1H, dd,  $J=4, 10$  Hz), 4.34 (1H, dd,  $J=5, 9$  Hz), 5.06 (1H, d,  $J=12$  Hz), 5.11 (1H, d,  $J=12$  Hz), 7.2-7.6 (15H, m)

## 実施例 31

N-「[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル」-L-グルタミン酸 1-ベンジルエステル (ジアステレオマーA)

実施例 20 で得た N-「[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル」-L-グルタミン酸 1-ベンジル-5-t-ブチルエステルのジアステレオマー A



及びトリフルオロ酢酸を用い、実施例2と同様にして表題化合物を白色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.93 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.8–2.0 (3H, m), 1.90 (2H, q,  $J=7$  Hz), 2.1–2.4 (5H, m), 2.6–2.8 (1H, m), 2.62 (1H, dd,  $J=3, 13$  Hz), 2.8–3.0 (2H, m), 3.1–3.2 (1H, m), 3.40 (1H, dd,  $J=11, 13$  Hz), 3.77 (3H, s), 3.85 (1H, dd,  $J=3, 11$  Hz), 4.55 (1H, dd,  $J=4, 9$  Hz), 5.03 (1H, d,  $J=12$  Hz), 5.08 (1H, d,  $J=12$  Hz), 7.2–7.5 (15H, m)

### 実施例32

「[3-[4-メトキシメチル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニルアミノ」酢酸t-ブチル

参考例3の(2)で得た3-[4-メトキシメチル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸(80mg, 0.19mmol)及びグリシンt-ブチルエステル塩酸塩(42mg, 0.25mmol)を用い、実施例5と同様にして表題化合物を無色油状物として得た(85mg、収率83%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.91 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.46 (9H, s), 1.7–1.9 (2H, m), 1.79 (2H, q,  $J=7$  Hz), 2.1–2.3 (4H, m), 2.46 (1H, dd,  $J=4, 13$  Hz), 2.5–2.6 (1H, m), 2.7–2.8 (1H, m), 3.00 (1H, dd,  $J=11, 13$  Hz), 3.38 (3H, s), 3.58 (1H, dd,  $J=4, 11$  Hz), 3.8–4.0 (2H, m), 4.02 (2H, s), 7.1–7.3 (10H, m), 8.60 (1H, br s)

### 実施例33

N-[「3-[4-メトキシメチル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペ

リジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミン酸ジベン  
ジルエステル

3-[4-メトキシメチル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸(49mg, 0.12mmol)及びL-グルタミン酸ジベンジルエステルp-トルエンスルホン酸塩(75mg, 0.15mmol)を用い、実施例5と同様にして、表題化合物のジアステレオマーA(カラムクロマトグラフィーで先に溶出)を無色油状物として30mg(収率36%)、ジアステレオマーB(カラムクロマトグラフィーで後に溶出)を無色油状物として29mg(収率35%)得た。

ジアステレオマーA:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=7$  Hz), 1.7-1.9 (3H, m), 1.82 (2H, q,  $J=7$  Hz), 2.0-2.6 (9H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 2.95 (1H, dd,  $J=10, 12$  Hz), 3.41 (3H, s), 3.57 (1H, dd,  $J=4, 10$  Hz), 4.0-4.1 (2H, m), 4.6-4.7 (1H, m), 5.0-5.1 (2H, m), 5.11 (1H, d,  $J=12$  Hz), 5.17 (1H, d,  $J=12$  Hz), 7.1-7.4 (20H, m), 9.10 (1H, d,  $J=7$  Hz)

ジアステレオマーB:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=7$  Hz), 1.6-1.7 (1H, m), 1.81 (2H, q,  $J=7$  Hz), 1.8-1.9 (2H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.1-2.6 (8H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 2.96 (1H, dd,  $J=10, 12$  Hz), 3.40 (3H, s), 3.5-3.6 (1H, m), 4.00 (1H, d,  $J=10$  Hz), 4.04 (1H, d,  $J=10$  Hz), 4.6-4.7 (1H, m), 5.0-5.1 (2H, m), 5.10 (1H, d,  $J=12$  Hz), 5.17 (1H, d,  $J=12$  Hz), 7.1-7.4 (20H, m), 8.92 (1H, d,  $J=7$  Hz)

## 実施例 3 4

N-「[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル」-L-ヒスチジン

(1) N-「[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル」-L-(1-トリチル)ヒスチジン t-ブチルエステル

3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸 (170 mg, 0.388 mmol) 及び L-(1-トリチル)ヒスチジン t-ブチルエステル (195 mg, 0.43 mmol) を用い、実施例 5 と同様にして表題化合物をジアステレオマー混合物として得た (322 mg、収率 95%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.94 (1.5 H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 0.95 (1.5 H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.33 (4.5 H, s), 1.36 (4.5 H, s), 1.5-1.7 (2 H, m), 1.85 (1 H, q,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.86 (1 H, q,  $J=7\text{ Hz}$ ), 2.1-2.7 (7 H, m), 2.7-3.1 (3 H, m), 3.48 (0.5 H, dd,  $J=5, 9\text{ Hz}$ ), 3.56 (0.5 H, dd,  $J=4, 11\text{ Hz}$ ), 3.75 (1.5 H, s), 3.76 (1.5 H, s), 4.5-4.7 (1 H, m), 6.50 (0.5 H, s), 6.59 (0.5 H, s), 7.0-7.4 (2.5 H, m), 8.27 (0.5 H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.81 (1 H, d,  $J=8\text{ Hz}$ )

(2) N-「[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル」-L-ヒスチジン

上記で得た N-「[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル」-L-(1-トリチル)ヒスチジン t-ブチルエステルのジアステレオマー混合物 (164 mg, 0.188 mmol) にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温で 2

日間攪拌した。減圧下に反応混合物を濃縮乾固後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール／水＝70／30／5）により精製し、表題化合物のジアステレオマーA（先に溶出）を33mg（収率30％）、ジアステレオマーB（後に溶出）を20mg（収率18％）得た。

ジアステレオマーA（白色粉末）：

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz)  $\delta$ : 0.94 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.93 (2H, q,  $J=7$  Hz), 1.8–2.1 (2H, m), 2.3–2.5 (2H, m), 3.1–3.4 (7H, m), 3.73 (1H, dd,  $J=11, 13$  Hz), 3.81 (3H, s), 4.01 (1H, dd,  $J=4, 11$  Hz), 4.31 (1H, dd,  $J=5, 8$  Hz), 6.92 (1H, s), 7.2–7.6 (10H, m), 8.42 (1H, s)

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3420, 1730, 1670, 1600, 1490, 1450, 1380, 1250, 1200, 1130, 840, 800, 700

ジアステレオマーB（白色粉末）：

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz)  $\delta$ : 0.94 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.93 (2H, q,  $J=7$  Hz), 1.9–2.0 (2H, m), 2.4–2.5 (2H, m), 2.86 (1H, dd,  $J=10, 16$  Hz), 3.11 (1H, dd,  $J=3, 13$  Hz), 3.22 (1H, dd,  $J=4, 16$  Hz), 3.3–3.6 (4H, m), 3.80 (1H, dd,  $J=11, 13$  Hz), 3.81 (3H, s), 3.99 (1H, dd,  $J=3, 11$  Hz), 4.57 (1H, dd,  $J=4, 10$  Hz), 6.61 (1H, s), 7.2–7.6 (10H, m), 8.41 (1H, s)

### 実施例35～45

実施例13～18及び実施例22～26で得た化合物をそれぞれ用い、実施例6と同様にして以下の化合物を得た。

## 実施例 3 5

N-メチル-N-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]グリシン

白色粉末。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.93 (1.8H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.94 (1.2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.8-2.6 (6H, m), 2.87 (1.2H, s), 2.98 (1.8H, s), 3.07 (1H, dd,  $J=2, 13\text{Hz}$ ), 3.1-3.7 (5H, m), 3.7-3.9 (1H, m), 3.81 (1.2H, s), 3.85 (1.8H, s), 3.98 (0.6H, d,  $J=18\text{Hz}$ ), 4.18 (0.6H, dd,  $J=2, 11\text{Hz}$ ), 4.4-4.5 (0.8H, m), 7.2-7.6 (10H, m)

## 実施例 3 6

N-エチル-N-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]グリシン

白色粉末。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.63 (0.6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.9-1.0 (3H, m), 1.03 (2.4H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.8-2.1 (4.8H, m), 2.48 (0.4H, brd,  $J=15\text{Hz}$ ), 2.63 (0.8H, brd,  $J=14\text{Hz}$ ), 2.9-3.7 (7.2H, m), 3.7-4.0 (2.6H, m), 3.81 (0.6H, s), 3.87 (2.4H, s), 4.17 (0.8H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 4.32 (0.2H, d,  $J=17\text{Hz}$ ), 4.50 (0.2H, dd,  $J=3, 11\text{Hz}$ ), 7.2-7.6 (10H, m)

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3415, 2940, 1734, 1645, 1493, 1450, 1379, 1252, 1217, 1146, 1072, 1022, 987, 948, 808, 762, 703

## 実施例 3 7

N-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-フェニルアラニン

ジアステレオマーA (白色粉末) :

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.94 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 1.92 (2H, q,  $J=7$  Hz), 2.2-2.3 (1H, m), 2.3-2.4 (1H, m), 2.8-3.0 (5H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.22 (1H, dd,  $J=5, 14$  Hz), 3.41 (1H, dd,  $J=11, 13$  Hz), 3.79 (3H, s), 3.85 (1H, dd,  $J=4, 11$  Hz), 4.51 (1H, dd,  $J=5, 9$  Hz), 7.0-7.6 (15H, m)

ジアステレオマーB (白色粉末) :

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.94 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.8-2.1 (2H, m), 1.93 (2H, q,  $J=7$  Hz), 2.3-2.5 (2H, m), 2.80 (1H, dd,  $J=9, 14$  Hz), 3.03 (1H, dd,  $J=3, 13$  Hz), 3.1-3.4 (4H, m), 3.4-3.5 (1H, m), 3.66 (1H, dd,  $J=11, 13$  Hz), 3.80 (3H, s), 3.98 (1H, dd,  $J=3, 11$  Hz), 4.53 (1H, dd,  $J=4, 9$  Hz), 6.9-7.6 (15H, m)

### 実施例38

N-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-チロシン

ジアステレオマーA [白色粉末。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1) 精製において、先に溶出したジアステレオマー]

mp: 151-156°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.94 (3H, t,  $J=7$

Hz), 1.7-1.8 (2H, m), 1.91 (2H, q,  $J=7$  Hz), 2.2-2.4 (2H, m), 2.8-3.1 (7H, m), 3.41 (1H, d,  $J=10$ , 12 Hz), 3.78 (3H, s), 3.89 (1H, dd,  $J=4$ , 10 Hz), 4.44 (1H, dd,  $J=5$ , 9 Hz), 6.59 (2H, d,  $J=8$  Hz), 6.92 (2H, d,  $J=8$  Hz), 7.2-7.6 (10H, m)

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 2958, 2945, 1736, 1655, 1595, 1516, 1493, 1452, 1383, 1300, 1255, 1236, 1173, 1146, 1072, 1003, 949, 827, 704, 417

ジステレオマーB [白色粉末。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1) 精製において、後に溶出したジステレオマー] :

mp : 154-159°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  : 0.93 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.92 (2H, q,  $J=7$  Hz), 1.9-2.0 (2H, m), 2.3-2.5 (2H, m), 2.74 (1H, dd,  $J=9$ , 14 Hz), 3.03 (1H, dd,  $J=4$ , 14 Hz), 3.1-3.5 (5H, m), 3.73 (1H, dd,  $J=10$ , 12 Hz), 3.80 (3H, s), 4.06 (1H, dd,  $J=4$ , 10 Hz), 4.5-4.6 (1H, m), 6.46 (2H, d,  $J=8$  Hz), 6.72 (2H, d,  $J=8$  Hz), 7.1-7.6 (10H, m)

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 3429, 2953, 1736, 1655, 1595, 1516, 1491, 1452, 1383, 1300, 1238, 1186, 1146, 1109, 1072, 1001, 949, 827, 704, 492, 417

### 実施例39

N-「[3-「4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)  
ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-アスパラギン酸

ジアステレオマー混合物（白色粉末）：

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.93 (1.5H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.94 (1.5H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.92 (1H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.93 (1H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.9-2.2 (2H, m), 2.3-2.5 (2H, m), 2.6-2.7 (1H, m), 2.76 (0.5H, dd,  $J=6, 16\text{Hz}$ ), 2.90 (0.5H, dd,  $J=5, 16\text{Hz}$ ), 3.1-3.8 (6H, m), 3.80 (1.5H, s), 3.81 (1.5H, s), 4.1-4.2 (1H, m), 4.44 (0.5H, dd,  $J=5, 6\text{Hz}$ ), 4.56 (0.5H, dd,  $J=5, 6\text{Hz}$ ), 7.2-7.6 (10H, m)

#### 実施例 40

N-「[3-「4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)  
ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-D-グルタミン酸

ジアステレオマー A（白色粉末）：

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.93 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.92 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.9-2.1 (3H, m), 2.2-2.4 (5H, m), 2.91 (1H, dd,  $J=4, 13\text{Hz}$ ), 2.9-3.2 (3H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 3.62 (1H, dd,  $J=11, 13\text{Hz}$ ), 3.79 (3H, s), 3.98 (1H, dd,  $J=4, 11\text{Hz}$ ), 4.33 (1H, dd,  $J=4, 9\text{Hz}$ ), 7.2-7.5 (10H, m)

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3420, 3300, 2950, 1730, 1650, 1600, 1490, 1450, 1380, 1300, 1250, 1220, 1140, 700.

ジアステレオマー B（白色粉末）：



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.94 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.8–1.9 (1H, m), 1.94 (2H, q,  $J=7$  Hz), 1.9–2.0 (1H, m), 2.0–2.2 (4H, m), 2.3–2.4 (1H, m), 2.5–2.6 (1H, m), 3.1–3.2 (2H, m), 3.3–3.4 (2H, m), 3.5–3.6 (1H, m), 3.74 (1H, dd,  $J=11, 13$  Hz), 3.81 (3H, s), 4.05 (1H, dd,  $J=3, 11$  Hz), 4.22 (1H, dd,  $J=5, 9$  Hz), 7.2–7.6 (10H, m)

#### 実施例 41

N-[ [3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-トリプトファン

ジアステレオマーA (白色粉末) :

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.93 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.3–1.5 (1H, m), 1.6–1.7 (1H, m), 1.89 (2H, q,  $J=7$  Hz), 1.9–2.0 (1H, m), 2.2–2.3 (2H, m), 2.5–2.7 (3H, m), 2.9–3.0 (1H, m), 3.01 (1H, dd,  $J=11, 13$  Hz), 3.19 (1H, dd,  $J=7, 15$  Hz), 3.36 (1H, dd,  $J=5, 15$  Hz), 3.73 (1H, dd,  $J=4, 11$  Hz), 3.74 (3H, s), 4.68 (1H, dd,  $J=5, 7$  Hz), 6.95 (1H, s), 6.9–7.4 (10H, m), 7.4–7.6 (4H, m)

ジアステレオマーB (微褐色粉末) :

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.94 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.6–1.7 (1H, m), 1.90 (2H, q,  $J=7$  Hz), 1.8–2.0 (1H, m), 2.2–2.4 (2H, m), 2.91 (1H, dd,  $J=3, 13$  Hz), 2.9–3.4 (6H, m), 3.52 (1H, dd,  $J=11, 13$  Hz), 3.77 (3H, s), 3.94 (1H, dd,  $J=$

3, 11 Hz), 4.61 (1H, dd, J=4, 8 Hz), 6.78 (1H, s), 6.9-7.6 (14H, m)

#### 実施例 4 2

N-[ [3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-D-トリプトファン

ジアステレオマー A (白色粉末) :

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.93 (3H, t, J=7 Hz), 1.4-1.5 (1H, m), 1.6-1.7 (1H, m), 1.89 (2H, q, J=7 Hz), 1.9-2.0 (1H, m), 2.2-2.3 (2H, m), 2.5-2.7 (3H, m), 2.9-3.0 (1H, m), 3.03 (1H, dd, J=11, 13 Hz), 3.19 (1H, dd, J=7, 15 Hz), 3.35 (1H, dd, J=5, 15 Hz), 3.74 (3H, s), 3.77 (1H, dd, J=4, 11 Hz), 4.67 (1H, dd, J=5, 7 Hz), 6.95 (1H, s), 6.9-7.4 (10H, m), 7.4-7.6 (4H, m)

ジアステレオマー B (白色粉末) :

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.94 (3H, t, J=7 Hz), 1.6-1.7 (1H, m), 1.90 (2H, q, J=7 Hz), 1.8-2.0 (1H, m), 2.2-2.4 (2H, m), 2.91 (1H, dd, J=3, 13 Hz), 2.9-3.4 (6H, m), 3.52 (1H, dd, J=11, 13 Hz), 3.77 (3H, s), 3.94 (1H, dd, J=3, 11 Hz), 4.60 (1H, dd, J=4, 8 Hz), 6.77 (1H, s), 6.9-7.6 (14H, m)

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr) : 3400, 2950, 1740, 1650, 1600, 1490, 1450, 1380, 1260, 1230, 740, 700.

## 実施例 4 3

N-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-プロリン

ジアステレオマー A (白色粉末) :

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.94 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.6-1.7 (1H, m), 1.8-2.1 (5H, m), 1.94 (2H, q,  $J=7\text{ Hz}$ ), 2.4-2.6 (2H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 3.4-3.5 (1H, m), 3.6-3.8 (3H, m), 3.81 (3H, s), 4.2-4.3 (2H, m), 7.2-7.6 (10H, m)

ジアステレオマー B (白色粉末) :

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.7-2.2 (8H, m), 2.6-3.2 (3H, m), 3.2-3.6 (5H, m), 3.7-3.9 (3H, m), 3.91 (3H, s), 4.1-4.2 (1H, m), 7.2-7.7 (10H, m)

## 実施例 4 4

N-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-3-(2-ナフチル)-L-アラニン

ジアステレオマー A (白色粉末) :

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.94 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.5-1.7 (2H, m), 1.89 (2H, q,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.9-2.0 (1H, m), 2.1-2.3 (1H, m), 2.5-2.8 (4H, m), 2.9-3.0 (1H, m), 3.0-3.4 (2H, m), 3.41 (1H, dd,  $J=4, 13\text{ Hz}$ ), 3.75 (3H, s), 3.80 (1H, dd,  $J=4, 11\text{ Hz}$ ), 4.5-4.7 (1H, m), 7.0-7.8 (17H, m).

ジアステレオマーB (白色粉末) :

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.93 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.7–1.9 (2H, m), 1.90 (2H, q,  $J=7$  Hz), 2.2–2.4 (2H, m), 2.9–3.0 (1H, m), 2.99 (1H, dd,  $J=8, 13$  Hz), 3.0–3.3 (3H, m), 3.35 (1H, dd,  $J=4, 13$  Hz), 3.3–3.5 (1H, m), 3.59 (1H, dd,  $J=11, 13$  Hz), 3.78 (3H, s), 3.95 (1H, dd,  $J=4, 11$  Hz), 4.67 (1H, dd,  $J=4, 8$  Hz), 7.0–7.8 (17H, m).

実施例45

N-[ [3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-3-(4-ビフェニリル)-L-アラニン

ジアステレオマーA (白色粉末) :

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.90 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.6–1.9 (2H, m), 1.85 (2H, q,  $J=7$  Hz), 2.1–2.2 (1H, m), 2.3–2.4 (1H, m), 2.7–2.9 (4H, m), 3.0–3.2 (2H, m), 3.2–3.4 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.84 (1H, dd,  $J=4, 11$  Hz), 4.57 (1H, br s), 7.1–7.6 (20H, m)

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3334, 2947, 1738, 1666, 1597, 1489, 1450, 1371, 1269, 1146, 1113, 1011, 957, 839, 808, 766, 733, 706, 630, 598

ジアステレオマーB (白色粉末) :

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.91 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.8–2.0 (4H, m), 2.3–2.5 (2H, m), 2.86

(1H, dd,  $J=9, 14\text{ Hz}$ ), 3.04 (1H, dd,  $J=4, 14\text{ Hz}$ ), 3.1–3.4 (4H, m), 3.4–3.6 (1H, m), 3.68 (1H, br t,  $J=12\text{ Hz}$ ), 3.79 (3H, s), 3.9–4.1 (1H, m), 4.60 (1H, dd,  $J=4, 9\text{ Hz}$ ), 7.02 (2H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.1–7.6 (18H, m)  
 IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3448, 3059, 1736, 1662, 1595, 1491, 1452, 1383, 1255, 1146, 1072, 1009, 764, 733, 700

#### 実施例 4 6

N-[ [3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミン

実施例 21 で得た N-[ [3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミン t-ブチルエステルを用い、実施例 2 と同様にして白色粉末の表題化合物 (ジアステレオマー混合物) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.93 (1.5H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 0.94 (1.5H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.93 (1H, q,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.94 (1H, q,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.8–2.6 (8H, m), 3.07 (0.5H, dd,  $J=4, 13\text{ Hz}$ ), 3.1–3.8 (5.5H, m), 3.80 (1.5H, s), 3.81 (1.5H, s), 4.02 (0.5H, dd,  $J=4, 11\text{ Hz}$ ), 4.04 (0.5H, dd,  $J=3, 11\text{ Hz}$ ), 4.19 (0.5H, dd,  $J=4, 8\text{ Hz}$ ), 4.30 (0.5H, dd,  $J=4, 8\text{ Hz}$ ), 7.2–7.6 (10H, m)

#### 実施例 4 7

N-[ [3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-3-(3-ベンゾチエニル)-L-アラニン

実施例 27 で得た N- [ [ 3 - [ 4 - メトキシカルボニル - 4 - ( フェニルプロピオニルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 2 - フェニル ] プロピオニル ] - 3 - ( 3 - ベンゾチエニル ) - L - アラニン t - ブチルエステルを用い、実施例 2 と同様にして表題化合物を得た。

ジアステレオマー A ( 白色粉末 ) :

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.94 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.6-1.8 (2H, m), 1.91 (2H, q,  $J=7$  Hz), 2.1-2.2 (1H, m), 2.3-2.4 (1H, m), 2.8-3.1 (5H, m), 3.2-3.6 (3H, m), 3.78 (3H, s), 3.83 (1H, dd,  $J=4, 11$  Hz), 4.67 (1H, dd,  $J=4, 10$  Hz), 7.12 (1H, s), 7.21 (2H, dd,  $J=2, 8$  Hz), 7.2-7.4 (7H, m), 7.5-7.6 (3H, m), 7.8-7.9 (2H, m)

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3398, 3064, 1735, 1670, 1595, 1493, 1452, 1431, 1379, 1255, 1201, 1140, 1072, 1003, 949, 835, 800, 762, 704

ジアステレオマー B ( 白色粉末 ) :

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.93 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.8-2.0 (2H, m), 1.92 (2H, q,  $J=7$  Hz), 2.4-2.5 (1H, m), 3.10 (1H, dd,  $J=10, 15$  Hz), 3.17 (1H, dd,  $J=4, 13$  Hz), 3.2-3.5 (6H, m), 3.77 (1H, br t,  $J=11$  Hz), 3.80 (3H, s), 4.02 (1H, dd,  $J=3, 11$  Hz), 6.78 (1H, s), 7.14 (2H, dd,  $J=2, 8$  Hz), 7.2-7.6 (12H, m)

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3427, 1736, 1670, 1595, 1491, 1452, 1379, 1255, 1201, 1140, 1022, 1002, 949, 833, 798, 761, 704

実施例 48

「[3-[4-メトキシメチル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニルアミノ」酢酸トリフルオロ酢酸塩

実施例32で得た「[3-[4-メトキシメチル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニルアミノ」酢酸t-ブチル(85mg, 0.16mmol)にトリフルオロ酢酸(1.5mL)を加え、室温で3時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧下に留去し、残留物に酢酸エチル及びエーテルを加え、室温で30分間攪拌した。析出した結晶を濾取し、エーテルで洗浄し、減圧乾燥して表題化合物を緑白色結晶として得た(62mg、収率66%)。

mp: 204-207℃

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz)  $\delta$ : 0.91 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.88 (2H, q,  $J=7$  Hz), 2.3-3.3 (9H, m), 3.43 (3H, s), 3.72 (1H, d,  $J=18$  Hz), 3.90 (1H, dd,  $J=10, 13$  Hz), 4.0-4.1 (2H, m), 4.02 (1H, d,  $J=18$  Hz), 4.10 (1H, dd,  $J=4, 10$  Hz), 7.3-7.5 (10H, m)

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3381, 2939, 1724, 1660, 1593, 1527, 1493, 1454, 1404, 1375, 1250, 1188, 1140, 1107, 970, 839, 796, 771, 723, 706, 515

#### 実施例49

N-[「3-[4-メトキシメチル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル」-L-グルタミン酸

実施例33で得たN-[「3-[4-メトキシメチル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル」-L-グルタミン酸ジベンジルエステルを用い、実施例6と同様にして表題化合物を得た。

ジアステレオマーA（白色粉末）：

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.91 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.86 (2H, q,  $J=7$  Hz), 1.9–2.0 (1H, m), 2.1–2.4 (7H, m), 2.9–3.0 (1H, m), 3.0–3.2 (3H, m), 3.2–3.3 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.73 (1H, dd,  $J=11, 13$  Hz), 4.0–4.1 (3H, m), 4.3–4.4 (1H, m), 7.2–7.4 (10H, m)

ジアステレオマーB（淡黄色粉末）：

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.91 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.87 (2H, q,  $J=7$  Hz), 1.8–1.9 (1H, m), 2.0–2.5 (7H, m), 3.1–3.4 (5H, m), 3.43 (3H, s), 3.79 (1H, dd,  $J=11, 13$  Hz), 4.00 (1H, d,  $J=10$  Hz), 4.09 (1H, d,  $J=10$  Hz), 4.1–4.2 (1H, m), 4.2–4.3 (1H, m), 7.3–7.5 (10H, m)

## 実施例50

（薬理実験）

### I. 測定方法

（1）ヒト $\mu$ -オピオイド受容体に対する結合親和性

$\mu$ -オピオイド受容体に対する結合実験は、遺伝子導入によりCHO-K1細胞に発現させたヒト $\mu$ -オピオイド受容体（GenBank Accession No. L25119）の膜標品（RECEPTOR BIOLOGY INC.）を用いて行った。放射性リガンドには [ $^3\text{H}$ ] DAMGOを用いた。

被験物質存在下、膜標品と終濃度5 nM [ $^3\text{H}$ ] DAMGOとを加え、22℃で2.5時間インキュベーションした。セルハーベスターを用いてGF/Bフィルターで吸引濾過し反応を止め、Tris-HCl緩衝液で洗浄した。膜に残存する放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した。なお、 [ $^3\text{H}$ ] DAMGOの特異的結合量は、全結合量と非放



射性 n a l o x o n e 100 nM の存在下での結合量の差として算出した。

[<sup>3</sup>H] D A M G O の特異的結合に対する被験物質各濃度存在下での結合率を算出し、G r a p h P a d P r i s m にて I C<sub>50</sub> 値を求めた。

## (2) 鎮痛作用 (酢酸ライジング法)

I C R 系雄性マウスを1群8~10匹として用いた。被験物質を皮下投与30分後に0.6%酢酸水溶液(0.1mL/10g体重)を腹腔内投与した。以後20分間に発現するライジング数を計測した。コントロール群の発現数に対する抑制率よりE D<sub>50</sub> 値を算出した。

## (3) 末梢性および全身性μ-オピオイド受容体アンタゴニストによる拮抗試験

I C R 系雄性マウスを1群8匹として用いた。血液脳関門を通過しない末梢性μ-オピオイド受容体アンタゴニストであるナロキソンメチオダイドあるいは全身性μ-オピオイド受容体アンタゴニストである塩酸ナロキシンの5mg/kgを腹腔内投与し、その10分後に被験物質を皮下投与した。20分後に0.6%酢酸水溶液を腹腔内投与(0.1mL/10g体重)し、以後の20分間に発現するライジング数を計測した。被験物質単独群のライジング抑制率とナロキソンメチオダイドあるいは塩酸ナロキソン前処置群の抑制率を比較した。

なお、この実験において、比較薬物として用いたフェンタニルの鎮痛作用は末梢性アンタゴニストの前処置で何ら影響を受けなかったが、全身性アンタゴニストの前処置により完全に消失した。一方、もう一つの比較薬物として用いたロペラミドの鎮痛作用は末梢性アンタゴニストによってほぼ完全に拮抗された。以上の結果より、フェンタニルの鎮痛作用は末梢のμ-オピオイド受容体に起因するのではなく、中枢のμ-オピオイド受容体を介して発現することが確認された。また、ロペラミドの鎮痛作用は末梢のμ-オピオイド受容体を介して発現することが確認された。

## 1.1. 試験結果

## 試験結果

(1)  $\mu$ -受容体に対する結合実験

【表 9】

被験物質	ジアステレオマー	$IC_{50}$ (nM)
フェンタニル		21
実施例 4		26
実施例 6	A	133
実施例 8	A	59
実施例 10	A/B = 1/1	32
実施例 12		127
実施例 28	A/B = 7/3	48
実施例 29	A	42
実施例 30	A	14
実施例 31	A	57
実施例 35		69
実施例 37	A	19
実施例 38	A	45
実施例 40	B	22
実施例 42	B	62
実施例 44	A	18
実施例 48		65

## (2) 鎮痛作用

【表 10】

被験物質	ジアステレオマー	ED <sub>50</sub> (mg/kg, s.c.)
実施例 4		0.25
実施例 6	A	0.09
実施例 8	A	0.82
実施例 10	A/B = 1/1	0.56
実施例 12		0.13
実施例 28	A/B = 7/3	0.10
実施例 29	A	0.18
実施例 30	A	0.63
実施例 31	A	0.47
実施例 34	A	0.15
実施例 38	A	0.20
実施例 40	B	0.10
実施例 49	A	0.43

(3) 末梢性および全身性  $\mu$ -オピオイド受容体アンタゴニストによる拮抗試験

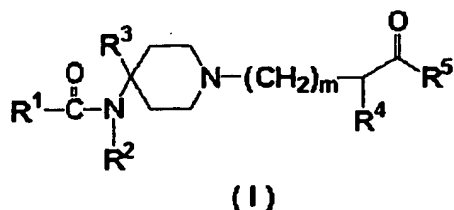
【表 11】

被験物質	ジアステレオマー	用量 (mg/kg, sc)	ライジング数の抑制率 (%)		
			被験物質 単独	全身性アン タゴニスト 前処置	末梢性アン タゴニスト 前処置
フェンタニ ル		0.05	100	-21	99
ロペラミド		1.0	68	-13	-12
実施例 34	A	0.45	68	未試験	7
実施例 35		1.3	72	未試験	15
実施例 41	A	2.1	70	未試験	10
実施例 46	A/B = 1/1	0.36	73	未試験	4

上記の表 9 及び 10 から本発明化合物は  $\mu$ -受容体に対する結合親和性を有し、優れた鎮痛作用を有することが明らかになった。また、表 11 から、本発明化合物の鎮痛作用は末梢性であることが明らかとなった。

## 請 求 の 範 囲

1. 次の一般式 (I) で表される化合物、又はその塩。



(式中、 $R^1$  は炭素数 1～6 のアルキル基、3～8 員環のシクロアルキル基、又は炭素数 1～6 のアルコキシ基で置換された炭素数 1～6 のアルキル基を表し、 $R^2$  は 1～3 個のハロゲン原子、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルコキシ基、又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～6 のアルキル基から選択された基若しくは原子で置換されていても良いフェニル基を表し、

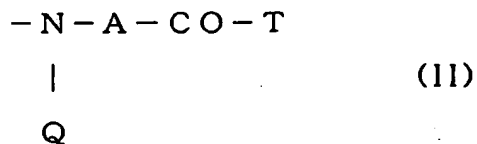
$R^3$  は水素原子、炭素数 2～8 のアルコキシカルボニル基、又は炭素数 1～6 のアルコキシ基で置換されたメチル基を表し、

$R^4$  は 1～3 個のハロゲン原子、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～6 のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、又はアミノ基から選択された基若しくは原子で置換されていても良いフェニル基を表し、

$R^5$  は置換されていても良いアミノ酸残基を表し、

そして、 $m$  は 1 又は 2 を表す。)

2.  $R^5$  が次の一般式 (II)



(式中、 $A$  はアミノ酸からカルボキシル基とアミノ基を除いた部分を表し、 $Q$  は水素原子又は炭素数 1～6 のアルキル基を表し、そして  $T$  はヒドロキシ基、炭素数 2～10 のアルコキシ基、アリール部分の炭素数が 6～10 でアルキレン部分

の炭素数が 1 ～ 6 のアラルキルオキシ基、炭素数 1 ～ 6 のアルキルアミノ基、又は炭素数 2 ～ 12 のジアルキルアミノ基を表す。)

で表される請求の範囲第 1 項記載の化合物、又はその塩。

3.  $R^5$  のアミノ酸残基が、グリシン、N-アルキルグリシン、アラニン、 $\beta$ -アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、システイン、メチオニン、リジン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、トリプトファン、ヒスチジン、プロリン、オキシプロリン、フェニルアラニン、フェニルグリシン、チロシン、3-(2-ナフチル)アラニン、3-(3-ベンゾチエニル)アラニン、3-(4-ピフェニル)アラニン若しくは $\gamma$ -アミノ酪酸から選択された請求の範囲第 1 項又は第 2 項記載の化合物又はその塩。

4.  $R^2$  がフェニル基である請求の範囲第 1 ～ 3 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

5.  $R^4$  がフェニル基である請求の範囲第 1 ～ 4 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

6.  $R^3$  が炭素数 2 ～ 8 のアルコキシカルボニル基、又は炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基で置換されたメチル基である請求の範囲第 1 ～ 5 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

7.  $m$  が 1 である請求の範囲第 1 ～ 6 項の何れかの項に記載の化合物、又はその塩。

8.  $R^1$  が炭素数 1 ～ 6 のアルキル基である請求の範囲第 1 ～ 7 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

9. 請求の範囲第 1 ～ 8 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する鎮痛剤。

10. 鎮痛作用が末梢性である請求の範囲第 9 項記載の鎮痛剤

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03948

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D211/58, 211/66, 401/12, 409/12, A61K31/4468, 31/454, 31/4535, A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D211/58, 211/66, 401/12, 409/12, A61K31/4468, 31/454, 31/4535, A61P29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/45011 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 10 September, 1999 (10.09.99), & JP 2002-505332 A & EP 1058684 A1 & CA 2322136 A & AU 9932544 A1 & BR 9907953 A & BG 104686 A & NO 2000004432 A	1-10
A	WO 95/28931 A1 (MERCK & CO., INC.), 02 November, 1995 (02.11.95), & JP 9-512272 A & US 5434158 A & EP 758238 A1 & AU 9523915 A1	1-10
A	JP 8-337569 A (Sankyo Co., Ltd.), 24 December, 1996 (24.12.96), (Family: none)	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
17 June, 2003 (17.06.03)

Date of mailing of the international search report  
01 July, 2003 (01.07.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

<b>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</b> Int. Cl <sup>7</sup> C07D211/58, 211/66, 401/12, 409/12, A61K31/4468, 31/454, 31/4535, A61P29/00		
<b>B. 調査を行った分野</b> 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D211/58, 211/66, 401/12, 409/12, A61K31/4468, 31/454, 31/4535, A61P29/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)		
<b>C. 関連すると認められる文献</b>		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 99/45011 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 1999.09.10 & JP 2002-505332 A & EP 1058684 A1 & CA 2322136 A & AU 9932544 A1 & BR 9907953 A & BG 104686 A & NO 2000004432 A	1-10
A	WO 95/28931 A1 (MERCK & CO., INC.) 1995.11.02 & JP 9-512272 A & US 5434158 A & EP 758238 A1 & AU 9523915 A1	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「I」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 17.06.03	国際調査報告の発送日 01.07.03	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 中木 亜希 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	



C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 8-337569 A (三共株式会社) 1996. 12. 24 (ファミリーなし)	1-10

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**